

**Zum Mechanismus der Amino-Acyl-Einlagerung:
Konstitution und Acylwanderung bei
Acyl-salicylsäure-amiden**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WALTER SCHNEIDER
aus Basel

1958



Juris Druck + Verlag Zürich
1969

Zur Untersuchung der Anilin-Acetyl-Einführung:
Konglanten und Acetylwasserung bei
Acetylchlorid und Acetyl

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Zum Mechanismus der Amino-Acyl-Einlagerung:
Konstitution und Acylwanderung bei
Acyl-salicylsäure-amiden**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WALTER SCHNEIDER

aus Basel



Juris Druck + Verlag Zürich
1969

Genehmigt von der

Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

auf Antrag der

Herren Professoren . *M. Brenner und H. Dahn*

Basel, den . *8. Juli* . 1958

Kuno Meyer
Dekan



Meinem lieben Pflegevater
in Dankbarkeit
gewidmet

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Prof. Dr. Max Brenner,

möchte ich an dieser Stelle für das grosse
Interesse und die unentwegte Hilfe bei der
Ausführung dieser Arbeit aufrichtig danken.

Theoretischer Teil.

I)	Einleitung und Problemstellung	1
II)	Modellmäßige Betrachtungen	3
III)	Voraussichtliche Beziehungen zwischen Konstitution und spektralem Verhalten	5
IV)	Konstitution der Acyl-salicylsäure-amide und Acyl-salicylsäure-alkylamide	8
A)	UV-Spektren in Alkohol	
1)	Vergleichssubstanzen	8
2)	Acyl-salicylsäure-amide, von denen bisher nur ein Isomeres isoliert worden ist	13
3)	Acyl-salicylsäure-alkylamide, von denen bisher nur ein Isomeres isoliert worden ist	18
B)	Zusammenfassung der spektralen Daten und Kommentar mit Schlussfolgerungen	20
1)	Zusammenfassung	20
2)	Kommentar	21
V)	IR-Spektren von O- und N-Acyl-salicylsäure-amiden und O-Acyl-salicylsäure-alkylamiden	24
VI)	Acylwanderung bei Acylsalicylsäure-amiden	27
A)	Thermische Acylwanderung	27
1)	Vom Stickstoff zum Sauerstoff	27
2)	Vom Sauerstoff zum Stickstoff	28
B)	O $\rightarrow$ N-Acylwanderung über ein intermediäres Anion	30
VII)	Ueber die Anionen der Acyl-salicylsäure-amide	35
VIII)	Ueber die Anionen der Acyl-salicylsäure-alkylamide	49
IX)	Versuche zur Acylwanderung bei O-Acetyl-salicylsäure-methylamid, O-Benzoyl-salicylsäure-methylamid und N-Acyl-salicylsäure-amiden mit elektro-negativ substituiertem Acylrest	53
A)	O-Acetyl-salicylsäure-methylamid und O-Benzoyl-salicylsäure-methylamid	53
B)	N-Acyl-salicylsäure-amide mit elektronegativ substituiertem Acylrest	56
X)	Beziehungen von Acylwanderung und Anionenbildung von Acyl-salicylsäure-amiden zum Mechanismus der Amino-Acyl-Einlagerung	58

I. SYNTHESSEN VON SALICYLSÄURE-DERIVATEN.

A. Acyl-salicylsäure-amide von denen das O- und das N-Isomere bekannt sind :

O-Acetyl-salicylsäure-amid	67
N-Acetyl-salicylsäure-amid	67
O-Benzoyl-salicylsäure-amid	67
N-Benzoyl-salicylsäure-amid	67
O-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid	67
N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid	68

B. Acyl-salicylsäure-amide von denen bisher nur das N-Isomere isoliert worden ist :

N-Chloracetyl-salicylsäure-amid	68
N-(N'N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid-hydrochlorid	70
N-(N'N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid	71
N-Piperidinoacetyl-salicylsäure-amid-hydrochlorid	71
N-Azidoacetyl-salicylsäure-amid	72
N-(p-Nitrobenzoyl)-salicylsäure-amid	72
N-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-amid	73
N-Glycyl-salicylsäure-amid-Perchlorat	73
N-(Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-amid	73
N-(Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid	73
N-Sarcosyl-salicylsäure-amid-Perchlorat	73

C. Acyl-salicylsäure-alkylamide, von denen bisher nur das O-Isomere isoliert worden ist :

O-Acetyl-salicylsäure-methylamid	74
O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid	74
O-Glycyl-salicylsäure-methylamid-Perchlorat	75
O-(Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-glycin-methylester	76
O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-phenylalanyl-glycin-methylester	76
O-(Acetyl-prolyl)-salicylsäure-phenylalanin-methylester	76

D. Methyl- und Benzyl-äther von Salicylsäure-amid und N-Acyl-salicylsäure-amiden :

O-Methyl-salicylsäure-amid	76
O-Benzyl-salicylsäure-amid	76
O-Methyl-N-acetyl-salicylsäure-amid	77
O-Methyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid	77
O-Benzyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid	78
O-Benzyl-N-(N'N'-diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid-hydrochlorid	78

	<u>Seite</u>
O-Methyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid	78
O-Benzyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid	79
E. Salicyl-aminosäure-Derivate :	
Salicyl-glycin-methylamid	79
Salicyl-sarcosin-amid	80
II. PAPIERCHROMATOGRAPHISCHER NACHWEIS VON ACYL-SALICYLSÄURE-AMIDEN UND -ARYLAMIDEN	
	83
III. HYDROGENOLYSE DER UNTER I/D AUFGEFÜHRTEN BENZYL-ÄTHER.	
Hydrogenolyse von :	
O-Benzyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid	85
O-Benzyl-N-(N'-N'-diäthyl-aminoacetyl)- salicylsäure-amid-hydrochlorid	85
C-Benzyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid	86
IV. VERSUCHE ZUR $O \rightleftharpoons N$ - ACYLAUFWANDERUNG.	
In 0,1-n Natronlauge, 0,66-n Triäthylamin in Methylenchlorid, 0,33-n Kalium-tert.-Butylat in tert.-Butanol und in der Schmelze	87
V. VERSUCHE ZUR $N \rightarrow O$ - ACYLAUFWANDERUNG.	
In kochendem Eisessig	88
In kochendem Toluol resp. Xylol in Gegenwart katalytischer Mengen Salzsäure	88
VI. AMINO-ACYL-EINLAGERUNGS-VERSUCHE.	
O-Glycyl-salicylsäure-methylamid-Perchlorat → Salicyl-glycin-methylamid	89
N-Sarcosyl-salicylsäure-amid-Perchlorat → Salicyl-sarcosin-amid	89
VII. VERSCHIEDENES.	
Molekülverbindung Salicylsäure-Monochloressigsäure	92
Unterscheidung von O- und von N-Cyclohexylacetyl- salicylsäure-amid durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure	92
ZUSAMMENFASSUNG	93

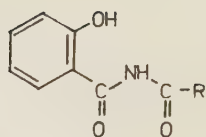
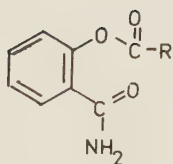
Verzeichnis der Spektren.Seite

UV-Spektren in Alkohol :

Phenol	8
Phenylacetat	8
Benzamid	8
N-Acetyl-benzamid	8
Salicylsäure-amid	9
O-Methyl-salicylsäure-amid	9
O-Benzyl-salicylsäure-amid	9
Salicylsäure-methylamid	10
Salicylsäure-dimethylamid	10
Salicoyl-glycin-methylester	10
N-Acetyl-salicylsäure-amid	11
N-Benzoyl-salicylsäure-amid	11
N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid	11
O-Methyl-N-Acetyl-salicylsäure-amid	11
O-Acetyl-salicylsäure-amid	12
O-Benzoyl-salicylsäure-amid	12
O-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid	12
N-Chloracetyl-salicylsäure-amid	13
O-Methyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid	13
O-Benzyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid	13
N-(N'N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid	14
O-Benzyl-N-(N'N'-diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid	14
N-Piperidinoacetyl-salicylsäure-Hydrochlorid	15
N-Azidoacetyl-salicylsäure-amid	16
O-Benzyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid	16
N-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-amid	17
N-(Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-amid	17
N-(Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid	17
O-Acetyl-salicylsäure-methylamid	18
O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid	18
O-(Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-dimethylamid	18
O-(Cbzo-phenylalanyl)-salicoyl-glycin-methylester	19
O-(Acetyl-prolyl)-salicoyl-phenylalanin-methylester	19
O-(Cbzo-glycyl)-salicoyl-phenylalanyl-glycin-methylester	19
Benzimino-äthyläther	40
2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4)	40

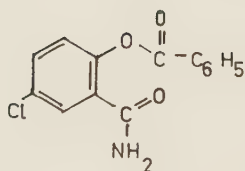
	<u>Seite</u>	
UV-Spektrum im Wasser :		
o-Oxy-benzimino-äthyläther-hydrochlorid	40	
UV-Spektren in alkalischen Lösungen :		
N-Acetyl-salicylsäure-amid	36	
o-Oxy-benzimino-äthyläther-hydrochlorid	40	
IR-Spektren in Methylenchlorid :		
Benzamid	25	
N-Acetyl-benzamid	25	
Phenylacetat	25	
O-Acetyl-salicylsäure-amid	25	
N-Acetyl-salicylsäure-amid	25	
2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4)	44	
IR-Spektren in 1-n Triäthylamin/Methylenchlorid :		
O-Acetyl-salicylsäure-amid	44	
N-Acetyl-salicylsäure-amid	44	
 <u>Verzeichnis der Tabellen :</u>		
Tab. 1	Physikalische und chemische Eigenschaften von Acyl-salicylsäure-amiden und -alkylamiden	23
Tab. 2	Spektrale Daten (IR) von Acyl-salicylsäure-amiden, -alkylamiden und Vergleichssubstanzen	26
Tab. 3	Spektrale Daten (IR) der Anionen von Acyl-salicylsäure-amiden und -alkylamiden	45
Tab. 4	pK-Werte von Phenol und Salicylsäure-Derivaten	47
Tab. 5	Acylwanderungs-Versuche mit Salicylsäure-amid-Derivaten	54
Tab. 6	Rf-Werte von Salicylsäure-Derivaten in verschiedenen Systemen	82
Tab. 7	Rf-Werte von Salicylsäure-Derivaten im System : Formamid/Chloroform	84
Tab. 8	Resultate von AAE-Versuchen	91

Theoretischer Teil

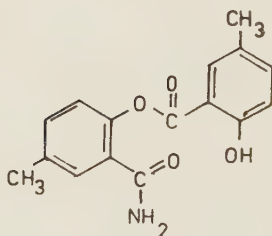


- I
- a $R = \text{CH}_3$
 - b $R = \text{C}_6\text{H}_5$
 - c $R = \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$
 - d $R = \text{C}_6\text{H}_4\text{OH(ortho)}$
 - e $R = \text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

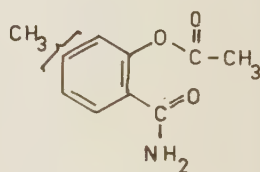
- II
- a $R = \text{CH}_3$
 - b $R = \text{C}_6\text{H}_5$
 - c $R = \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$
 - d $R = \text{C}_6\text{H}_4\text{OH(ortho)}$
 - e $R = \text{CH}_2\text{Cl}$
 - f $R = \text{CH}_2\text{Br}$
 - g $R = \text{CH}_2\text{J}$
 - h $R = \text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$



III



IV



V

I. EINLEITUNG und PROBLEMSTELLUNG.

Es ist seit den Untersuchungen von Titherley ¹⁾, Mac Connan ²⁾, Auwers ³⁾ und Anschütz ⁴⁾ bekannt, dass das Benzoyl-salicylsäure-amid und das Acetyl-salicylsäure-amid sowohl als O-Acyl-salicylsäure-amid (I a,b) als auch als N-Acyl-salicylsäure-amid (II a,b) in kristallisierter Form fassbar sind. Auch die substituierten O-Benzoyl-salicylsäure-amide (I d, III, IV), sowie die drei O-Acetyl-cresotinsäure-amide (V) lassen sich in die N-Isomeren überführen ²⁾⁴⁾. Im Gegensatz dazu hat Granger ⁵⁾ im Falle der Chlor-, Brom- und Jodacetyl-salicylsäure-amide nur die N-Isomeren (II e,f,g) isolieren können.

Die N-Halogenacyl-Verbindungen IIe und IIg sind schon durch Hahn und Loos ⁶⁾ dargestellt, aber fälschlicherweise als O-Acyl-derivate aufgefasst worden. Die genannten Autoren stützten sich bei dieser Zuordnung auf die von ihnen benützten Darstellungsverfahren: Einerseits war IIe bei der Behandlung von O,N-Dichloracetyl-salicylsäure-amid mit einem Aequiv. alkoholisch-wässrigem Ammoniak erhalten worden; andererseits wurde dasselbe IIe erhalten bei Umsetzung von O-Chloracetyl-salicylsäure-chlorid mit Ammoniak. Beide Ergebnisse sind ohne Rücksicht auf die Möglichkeit einer Acylwanderung interpretiert worden. Mitbestimmend mag die Tatsache gewesen sein, dass auf Zusatz von Eisen(3)-chlorid zu N-Chloracetyl-salicylsäure-amid (IIe) erst allmählich volle

-
- 1) A.W. Titherley und W.L. Hicks, J.chem.Soc. 1905, 1207; 1909,
A.W. Titherley E.Ch. Hughes, J.chem.Soc. 908; 1911, 866.
1910, 138; 1911, 1493; 1911,
A.W. Titherley, J.chem.Soc. 1910, 200. 1219.
 - 2) J. Mac Connan und A.W. Titherley, J.chem.Soc. 1906, 1318.
J. Mac Connan und M.E. Marples, J.chem.Soc. 1907, 193, 197.
 - 3) K. Auwers, Ber.deutsch.chem.Ges. 38, 3258(1905); 40, 3506,
(1924).
 - 4) R. Anschütz, K. Riepenkröger, Liebigs Ann.Chem. 439, 1 (1924).
R. Anschütz, Liebigs Ann.Chem. 439, 8 (1924).
R. Anschütz, H. Aschenberg, H. Zuckertz, F. Krone, K. Riepen-
kröger, C. Zerbe, Liebigs Ann.Chem. 442, 18 (1925).
R. Anschütz, Ber.deutsch.chem.Ges. 52, 1875 (1919).
 - 5) R. Granger, M. Corbier und J. Vinas, Compt.rend. 233, 578 (1951).
R. Granger und M. Corbier, Trav.soc.pharm.Montpellier 11, 32 ⁽⁵¹⁾.
 - 6) E.L. Hahn und M. Loos, Ber.deutsch.chem.Ges. 51, 1445, (1918).

Farbintensität eintritt. Man ist leicht geneigt, diese Erscheinung einer zunehmenden hydrolytischen Spaltung von O-Chloracetyl-salicylsäure-amid in Salicylsäure-amid und Chloressigsäure zuzuschreiben; ähnliche Verhältnisse haben wir auch in anderen, in dieser Arbeit zu beschreibenden Fällen angetroffen. Hahn und Loos haben im weiteren ihre vermeintlichen O-Halogenacyl-salicylsäure-amide mit Diaethylamin behandelt und dabei ein (N',N'-Diaethyl-amino-acetyl)-salicylsäure-amid erhalten, welchem sie ebenfalls die Konstitution eines O-Acyl-salicylsäure-amides Ie zugeschrieben haben.

Die Wiederholung dieser letzteren Umsetzung nach den in der zitierten Arbeit enthaltenen Angaben lieferte uns ein Hydrochlorid $C_{13}H_{18}O_3N_2 \cdot HCl$, das nach dem Schmelzpunkt mit dem Hydrochlorid von Ie nach Hahn und Loos identisch ist. Auch die freie Base, welche etwas anders als in der Literatur vorgeschrieben aus dem Hydrochlorid bereitet wurde, besitzt den durch Hahn und Loos angegebenen Schmelzpunkt. Die beiden von uns bereiteten Substanzen zeigen indessen eine intensive Eisen(3)-chlorid-Reaktion. Dieser Befund deutet darauf hin, dass das Diaethylamino-acetyl-salicylsäure-amid von Hahn und Loos als ein N-Acyl-derivat (IIh) anzusprechen ist; es besitzt offenbar die gleiche Konstitution wie das Chloracetyl-derivat IIe, aus dem es entsteht. Immerhin scheint eine definitive Konstitutionszuordnung auf Grund der Eisen(3)-chlorid-Reaktion nur in solchen Fällen zulässig zu sein, wo beide Isomeren bekannt sind und sich in ihrem Verhalten gegenüber dem Reagens eindeutig unterscheiden.

Nun hat sich unsere Arbeitsgruppe in früheren Arbeiten ¹⁾ mit verschiedenen neuen Acyl-derivaten von Salicylsäure-amid sowie N-substituierten Salicylsäure-amiden beschäftigt und diesen Verbindungen die Konstitution von O-Acyl-derivaten zugeschrieben.

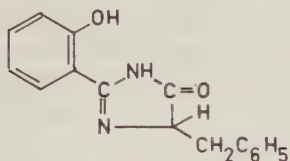
1) M. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt und I. Photaki, *Experientia* 11, 307, (1955).

M. Brenner, J.P. Zimmermann, P. Quitt, W. Schneider und A. Hartmann, *Helv.* 40, 604 (1957).

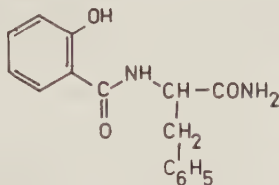
M. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider und U. Beglinger, *Helv.* 40, 1497

M. Brenner & J.P. Zimmermann, *Helv.* 41, 467, (1958). (1957)

Massgebend war dabei das jeweilige Darstellungsverfahren und das Verhalten gegenüber Eisen(3)-chlorid. Aus den obigen Ausführungen ergibt sich aber, dass diese Kriterien unzuverlässig sind. Es bestand das Bedürfnis, weitere Daten beizubringen. Ausserdem verlangte das eigenartige Verhalten von Phenylalanyl-salicylsäure-amid, welches bald zu 2-(2'-Hydroxyphenyl)-4-benzyl-imidazol-5(1H)-on (VI) und bald zu Salicoyl-phenylalanin-amid (VII) umlagert, eine



VI

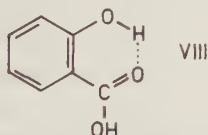


VII

Erklärung. Die Amino-Acyl-Einlagerung (AAE) zu VII erfolgt unter Bedingungen, welche bei den Acyl-salicylsäure-amiden Acylwanderung vom Sauerstoff zum Stickstoff begünstigen. Von einer vertieften Kenntnis über die Eigenschaften von Acyl-salicylsäure-amiden konnte somit ein Einblick in den Mechanismus der AAE erwartet werden.

II. MODELLMAESSIGE BETRACHTUNGEN.

Ausgangspunkt unserer Betrachtungen ist die Tatsache, dass die Salicylsäure im Kristall einen ebenen Bau nach Formel VIII



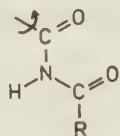
VIII

aufweist ¹⁾. In Lösung dürfte eine Wasserstoffbrücke zwischen

1) W. Cochran, Acta Cryst. 6, 260 (1953), zitiert in W. Klyne und de la Mare "Progress in stereochemistry", 1, 148, London 1954.

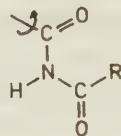
phenolischem Hydroxyl und dem Carbonyl-Sauerstoff Verdrehungen des Moleküls entgegenwirken. Der Resonanz zwischen phenolischem Sauerstoff, aromatischem Ring und Carbonylgruppe kommt in dieser Beziehung ein ähnlicher Effekt zu: Die Resonanzenergie ist aber, wie sich einer Diskussion von Wheland ¹⁾ entnehmen lässt, klein (höchstens 2-4 kcal). Sie ist deshalb kein absolut stabilisierender Faktor. Koplanarität ist also auch bei gelöster Salicylsäure überwiegend gegeben, muss aber nicht unbedingt vorliegen. Betrachtung des Salicylsäuremodells aus Briegleb-Stuart-Kalotten oder Courtauld-Modellen ²⁾ bestätigt diese Auffassung: einer Drehung des phenolischen Sauerstoffes um die C-O Bindung und einer Drehung des Carbonylkohlenstoffes um die C-C Bindung steht ausser der Wasserstoffbrücke sterisch nichts entgegen. Dasselbe gilt für die Modelle von Salicylaldehyd, Salicylsäure-amid und Salicylsäure-methylamid. Auch wenn im letzteren Falle nicht mehr alle Lagen völlig spannungsfrei sind, so gelingt es doch, Koplanarität zwischen Amidgruppe, Phenylkern und Hydroxylgruppe spannungsfrei zu konstruieren (Transstellung von Amid-Wasserstoff und Carbonyl-Sauerstoff). Dies trifft beim Modell des Salicylsäure-dimethylamids nicht mehr zu, indem zur Erreichung von Koplanarität eine erhebliche Spannung zu überwinden ist (nur zu verwirklichen mit Courtauld-Modellen).

In N-Acyl-salicylsäure-amiden sind die Verhältnisse ähnlich wie bei Salicylsäure-methylamid; während beim Acetyl-derivat ($R=CH_3$) die Carbonyl-Sauerstoffatome in bezug auf den prismatischen Amidstickstoff cis- oder trans-ständig sein können (IXa und IXb),



a

IX



b

ist beim N-Benzoyl-derivat ($R=C_6H_5$) unter Voraussetzung der

1) G.W. Wheland "Resonance in organic chemistry" S. 84, 85, 99, 106-110, 159-160, New York 1955.

2) Griffin und George Ltd, Wembley (England).

Koplanarität nur noch die cis-Stellung IXa möglich. Um die C-C Bindung des Salicylsäure-Carbonyls besteht sterisch ungehinderte Drehbarkeit; Drehung um 180° führt zu einer zweiten Lage mit koplanarem Phenylkern. Modelle von N-Acyl-salicylsäure-methylamiden setzen dem Einstellen der Koplanarität ähnlichen Widerstand entgegen, wie jenes des Salicylsäure-dimethylamids.

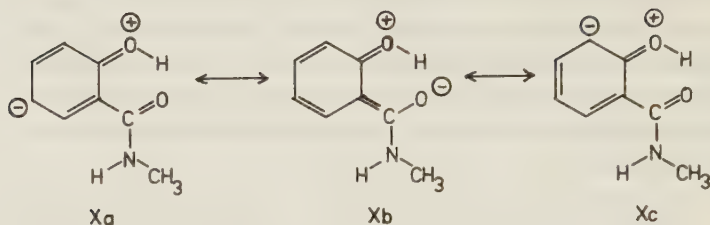
O-Acyl-salicylsäure-amide lassen sich im Modell nicht leicht zusammensetzen. Schon das Modell des Phenyl-acetates bereitet Schwierigkeiten. In jedem Falle ist die Ebene der Esterbindung gegen die Ebene des Phenylkerns verdreht; von ungehinderter Koplanarität zwischen phenolischem Sauerstoff, Phenylkern und Amidgruppe ist keine Rede. Der Schritt zum O-Acyl-salicylsäure-methylamid bringt keine zusätzliche sterische Belastung. Am meisten verdreht sind erwartungsgemäss Modelle von O-Acyl-salicylsäure-dimethylamiden.

III. VORAUSSICHTLICHE BEZIEHUNGEN ZWISCHEN KONSTITUTION UND SPECTRALE VERHALTEN.

Wie in Kapitel II auseinandergesetzt wurde, ist im Grundzustand des Moleküls der Energieinhalt nur wenig davon abhängig, in welcher gegenseitigen Lage sich phenolischer Sauerstoff, Phenylkern und Amidgruppe befinden. Dies dürfte nicht mehr zutreffen, wenn sich das Molekül, etwa infolge von Lichtabsorption, im angeregten Zustand befindet. Falls dieser sich gegenüber dem Grundzustand durch eine erhöhte Polarität auszeichnet, wie dies heute allgemein angenommen wird ¹⁾, so ist zum Beispiel das angeregte Salicylsäure-methylamid nach

1) G.W. Wheland, "Resonance in organic chemistry" S. 249, 258, 278, 290-292, New York 1955.

Xa, b, c, etc. zu formulieren.

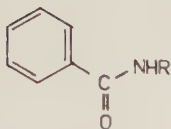


Hier wird die Möglichkeit der Resonanz zwischen den verschiedenen Grenzzuständen Xa, b, c, etc. (Verschmierung der Ladungen) bei Koplanarität erheblich zur Stabilität beitragen (vgl. Xb). Die Folge davon ist eine Erniedrigung der Anregungsenergie. Bei Verbindungen mit gegenseitig verdrehten Substituenten fehlt diese Erniedrigung; sie lassen sich daher schwerer in den angeregten Zustand überführen. Die Fähigkeit zur Ausbildung eben gebauter Moleküle muss somit im UV-Absorptionsspektrum der Salicylsäure-derivate zum Ausdruck kommen.

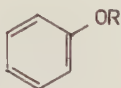
Braude und Waight schreiben dazu ¹⁾ : "We may thus distinguish clearly between two types of spectral effects arising from the steric hindrance to near-planarity in conjugated systems. Type 1 which is exemplified by the o-alkylated diphenyls and occurs when steric hindrance is strong, causes a change in both wavelength and intensity of a K-band and is associated with transitions between non-planar groundstates and non-planar excited states. Type 2, which is exemplified by the o-alkylated acetophenons and occurs when steric hindrance is relatively weak, causes a decrease in absorption intensity alone and is associated with transitions between non-planar ground states and near-planar excited states."

1) E.A. Braude und E.S. Waight in W. Klyne, "Progress in stereochemistry" 1, 148, London 1954.

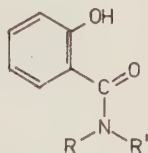
Formeln zu den nachfolgenden UV-Absorptionsspektren :
Vergleichssubstanzen XI - XV



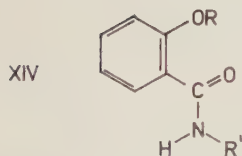
- XI a $R=H$
 b $R=COCH_3$



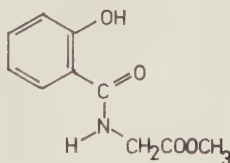
- XII a $R=H$
 b $R=COCH_3$



- XIII a $R=H$ $R'=H$
 b $R=H$ $R'=CH_3$
 c $R=CH_3$ $R'=CH_3$



- | | |
|------------------|----------------------------------|
| a $R=CH_3$ | $R'=H$ |
| b $R=CH_2C_6H_5$ | $R'=H$ |
| c $R=CH_3$ | $R'=COCH_2Cl$ |
| d $R=CH_2C_6H_5$ | $R'=COCH_2Cl$ |
| e $R=CH_2C_6H_5$ | $R'=COCH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ |
| f $R=CH_2C_6H_5$ | $R'=COCH_2N_3$ |
| g $R=CH_3$ | $R=COCH_3$ |



XV

IV. KONSTITUTION DER ACYL-SALICYLSÄURE-AMIDE UND
ACYL-SALICYLSÄURE-ALKYLAMIDE.

A. UV-Spektren in Alkohol ¹⁾.

1. Vergleichssubstanzen.

a) Benzamid, N-Acetyl-benzamid, Phenol und
Phenylacetat.

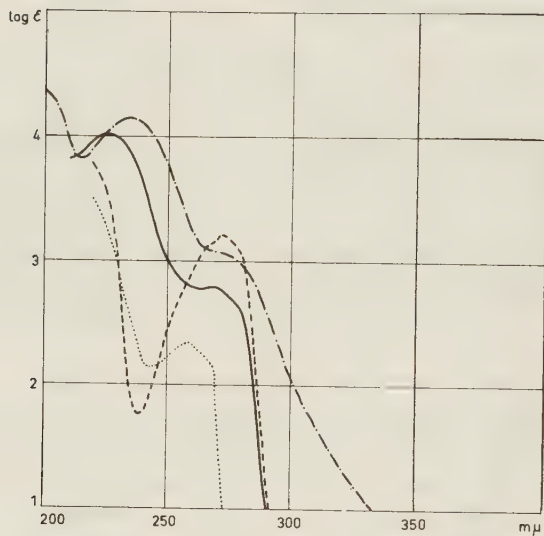


Fig. 1

	λ max	$\log \epsilon$
———— Benzamid (XIIa)	225	4,02
- - - - N-Acetyl-benzamid (XIIb) *	267,5	2,79
- . . . Phenol (XIIa) *	272,5	4,14
..... Phenylacetat (XIIb) *	259	3,21
		2,34

1) Die mit einem * markierten Spektren wurden persönlich auf einem Beckmann-DU-Spektrophotometer aufgenommen, alle übrigen im Labor für Spektralanalysen von den Herren Dr. P. Zoller, K. Stich und G. Rotzler mit einem Unicam-IP-28-Spektrophotometer.

b) Salicylsäure-amid, O-Methyl-salicylsäure-amid
und O-Benzyl-salicylsäure-amid.

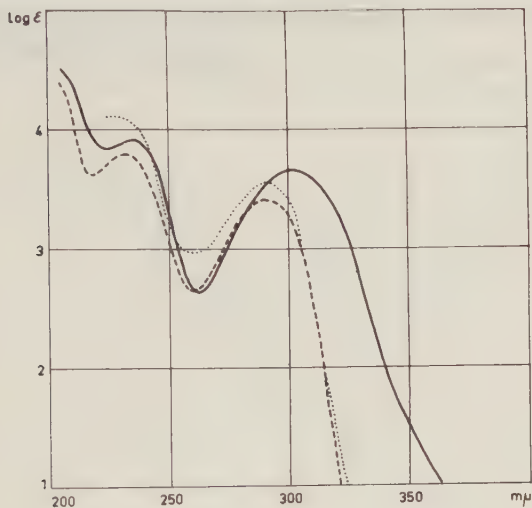


Fig. 2

	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
— Salicylsäure-amid (XIIIa)	235 302	3,90 3,66
- - - O-Methyl-salicylsäure-amid (XIVa)	232 290	3,78 3,40
..... O-Benzyl-salicylsäure-amid (XIVb) *	290	3,54

c) Salicylsäure-methylamid, Salicylsäure-dimethylamid
und Salicoyl-glycin-methylester.

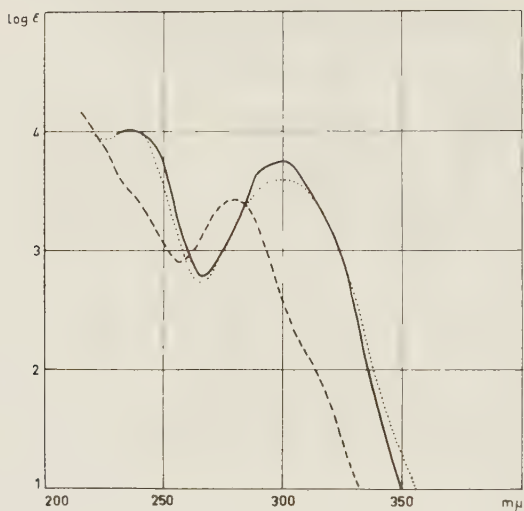


Fig. 3

	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
—— Salicylsäure-methylamid (XIIIb) *	237,5 300	4,01 3,73
---- Salicylsäure-dimethylamid (XIIIc) *	282	3,41
... Salicoyl-glycin-methylester (XV)	237 300	4,02 3,58

- d) N-Acetyl-salicylsäure-amid, N-Benzoyl-salicylsäure-amid, N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid und O-Methyl-N-acetyl-salicylsäure-amid.

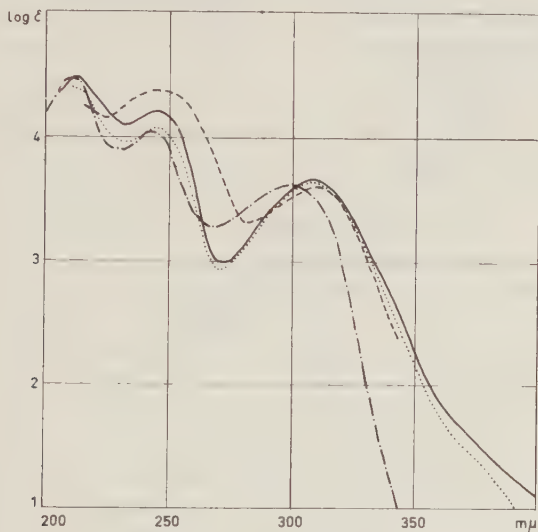


Fig. 4

	λ_{max}	$\log \epsilon$
..... N-Acetyl-salicylsäure-amid (IIa)	245 307,5	4,1 3,64
---- N-Benzoyl-salicylsäure-amid (IIb)	245 308	4,4 3,6
—— N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid (IIc)	244 307	4,20 3,64
-.-.- O-Methyl-N-acetyl-salicylsäure-amid (XIVg)	210 243 300	4,47 4,03 3,62

e) O-Acetyl-salicylsäure-amid, O-Benzoyl-salicylsäure-amid
und O-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid.

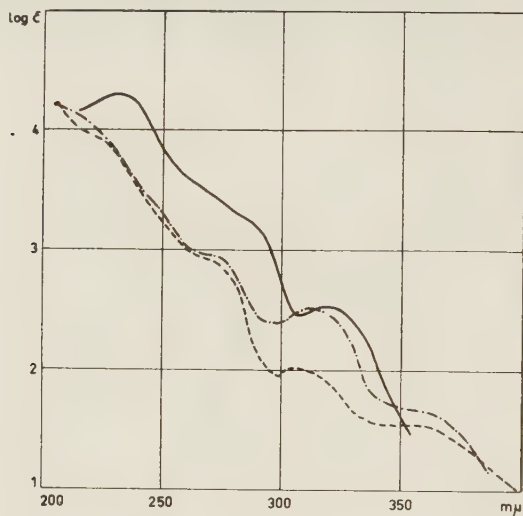


Fig. 5

	$\lambda_{\max}$	$\log \varepsilon$
----- O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia)	312	2,50
————— O-Benzoyl-salicylsäure-amid (Ib)	231	4,30
	308	2,52
..... O-Cyclohexylacetyl-salicyl- säure-amid (Ic)	270	2,89
	307	2,01
	355	1,53

2. Acyl-salicylsäure-amide, von denen bisher nur ein Isomeres isoliert worden ist.

a) Chloracetyl-salicylsäure-amid

Vergleichssubstanzen : O-Methyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid,
O-Benzyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid

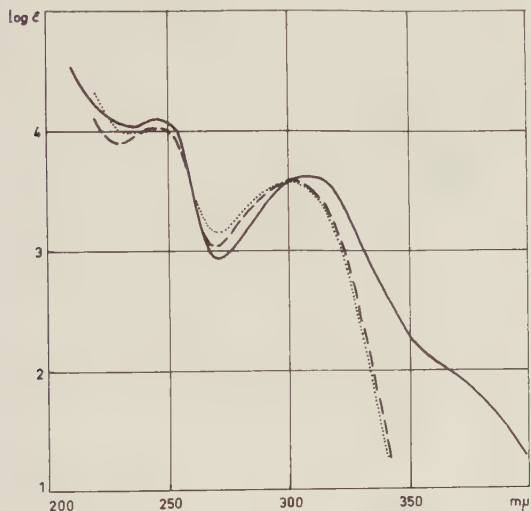


Fig. 6

	λ_{max}	$\log \epsilon$
———— Chloracetyl-salicylsäure-amid	245 308	4,12 3,62
----- O-Methyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid (XIVc) *	246 302,5	4,03 3,57
..... O-Benzyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid (XIVd)	245,5 300	4,05 3,57

- b) (N',N'-Diaethyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid und
(N',N'-Diaethyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid.Hydrochlorid.

Vergleichssubstanz : O-Benzyl-N-(N',N'-diaethyl-
aminoacetyl)-salicylsäure-amid.

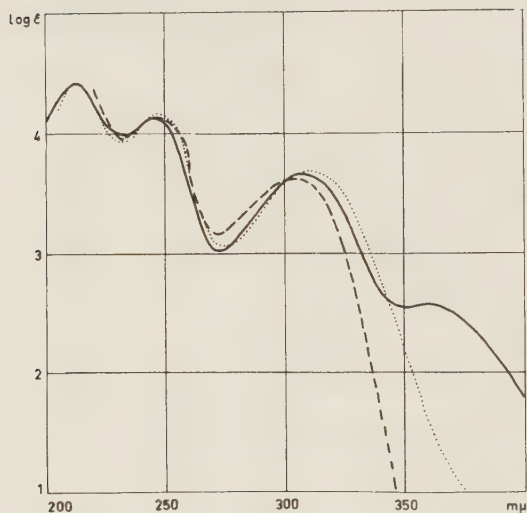


Fig. 7

	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
(N',N'-Diaethyl-aminoacetyl)- salicylsäure-amid. HCl	213	4,41
	247	4,16
	310	3,67
———— (N',N'-Diaethyl-aminoacetyl)- salicylsäure-amid	213	4,42
	245	4,13
	308	3,65
----- O-Benzyl-N-(N',N'-diaethyl- aminoacetyl)-salicylsäure- amid . HCl (XIVe) *	358	2,57
	246	4,14
	303	3,62

c) Piperidinoacetyl-salicylsäure-amid·HCl.

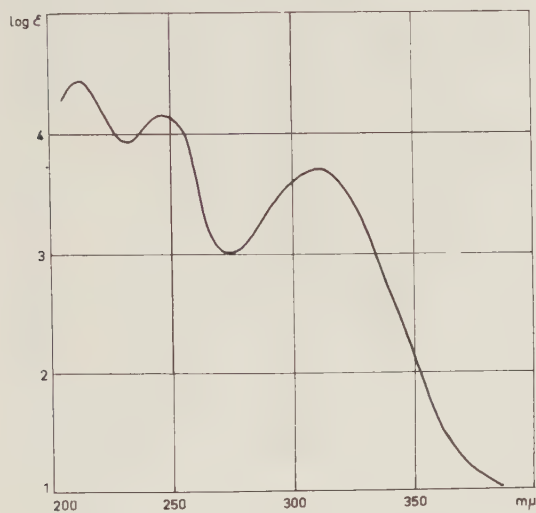


Fig. 8

	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
Piperidinoacetyl-salicyl- säure-amid·HCl	213	4,44
	247	4,17
	311	3,68

d) Azidoacetyl-salicylsäure-amid.

Vergleichssubstanz : O-Benzyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid.

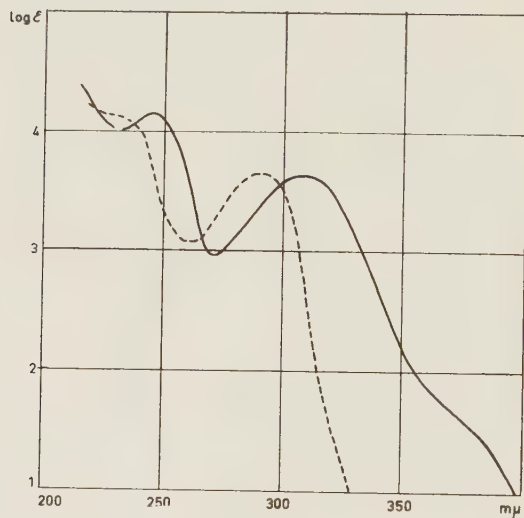


Fig. 9

	λ max	log ϵ
— Azido-acetyl-salicylsäure-amid	246 307	4,15 3,62
- - - O-Benzyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid (XIVf)	290	3,66

e) (Cbzo-glycyl)-salicylsäure-amid, (Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-amid und (Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid.

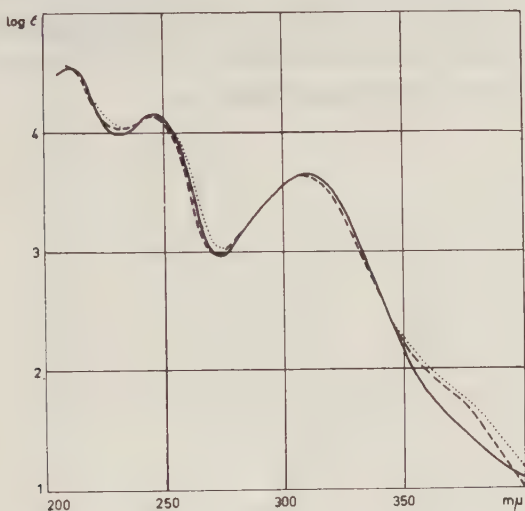


Fig. 10

	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
----- (Cbzo-glycyl)-salicylsäure-amid	245	4,14
	308	3,64
..... (Cbzo-phenylalanyl)-salicyl- säure-amid	247	4,14
	308	3,59
——— (Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure- amid	211	4,56
	245	4,16
	310	3,65

3. Acyl-salicylsäure-alkylamide, von denen bisher nur ein Isomeres isoliert worden ist.

- a) Acetyl-salicylsäure-methylamid, (Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid und (Cbzo-DL-phenylalanyl)-salicylsäure-dimethylamid.

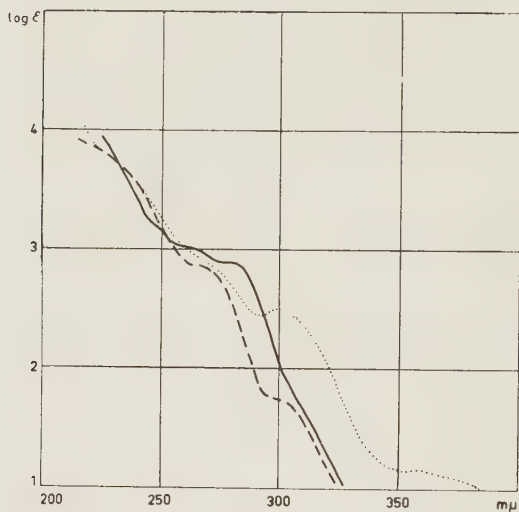


Fig. 11

	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
----- Acetyl-salicylsäure-methylamid	-	-
..... (Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid	298	2,49
——— (Cbzo-DL-phenylalanyl)-salicylsäure-dimethylamid	280	2,88

b) (Cbzo-DL-phenylalanyl)-salicoyl-glycin-methylester,
(Acetyl-prolyl)-salicoyl-DL-phenylalanin-methylester
und (Cbzo-glycyl)-salicoyl-DL-phenylalanyl-glycin-
methylester.

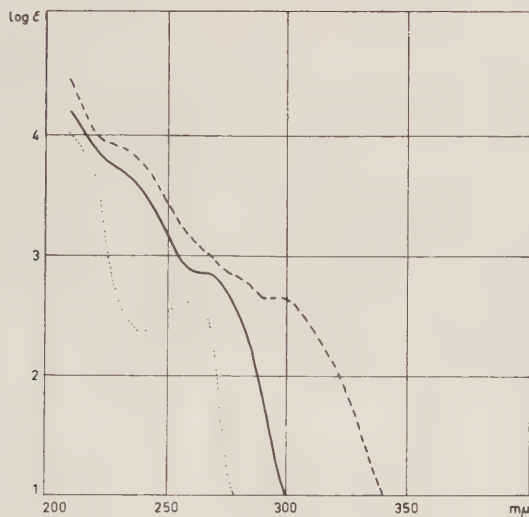


Fig. 12

	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
..... (Cbzo-DL-phenylalanyl)-salicoyl-glycin-methylester	260	2,60
- - - - (Acetyl-prolyl)-salicoyl-DL-phenylalanin-methylester	-	-
———— (Cbzo-glycyl)-salicoyl-DL-phenylalanyl-glycin-methylester	-	-

B. Zusammenfassung der spektralen Daten und Kommentar mit Schlussfolgerungen.

1. Zusammenfassung.

Beim Betrachten der Figuren 2 - 12 fällt auf :

1. Die UV-Spektren in alkoholischer Lösung von N-Acetyl-salicylsäure-amid (Fig. 4), N-Benzoyl-salicylsäure-amid (Fig. 4), N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid (Fig. 4); Chloracetyl-salicylsäure-amid (Fig. 6), (N'N'-Diaethylaminoacetyl)-salicylsäure-amid (Fig. 7), Piperidinoacetyl-salicylsäure-amid (Fig. 8), Azidoacetyl-salicylsäure-amid (Fig. 9), (Cbzo-glycyl)-salicylsäure-amid (Fig. 10), (Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-amid (Fig. 10) und (Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid (Fig. 10) sind in ihrem allgemeinen Charakter denjenigen des Salicylsäure-amids (Fig. 2), Salicylsäure-methylamids (Fig. 3), Salicylsäure-dimethylamids (Fig. 3) und des Salicoyl-glycin-methylesters (Fig. 3) sehr ähnlich.

2. Beim Uebergang von Salicylsäure-amid zum O-Methyl-, resp. O-Benzyl-salicylsäure-amid ändert sich das UV-Spektrum unwesentlich; lediglich das langwellige Maximum erfährt eine hypsochrome Verschiebung von 8 - 12 m μ (vgl. Fig. 2). Aufschlussreich ist nun in diesem Zusammenhang die Ähnlichkeit der UV-Spektren von O-Methyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid, O-Benzyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid und Chloracetyl-salicylsäure-amid (vgl. Fig. 6); O-Benzyl-N-(N',N'-diaethylaminoacetyl)-salicylsäure-amid und (N',N'-Diaethyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid (vgl. Fig. 7) und O-Benzyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid und Azidoacetyl-salicylsäure-amid (vgl. Fig. 9); wie im obengenannten Fall unterscheiden sich die Spektren der Äther von denen der entsprechenden Grundsubstanzen durch eine geringe Verschiebung der langwelligen Maxima.

3. Das Gemeinsame der UV-Absorptionskurven der Acyl-salicylsäure-alkylamide ist ihr atypischer Aspekt. Die UV-Spektren in alkoholischer Lösung von Acetyl-salicylsäure-

methyl-amid (Fig. 11), (Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-dimethyl-amid (Fig. 11), (Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methyl-amid (Fig. 11), (Cbzo-phenylalanyl)-salicoyl-glycin-methylester (Fig. 12), (Acetyl-prolyl)-salicoyl-phenylalanin-methylester (Fig. 12) und (Cbzo-glycyl)-salicoyl-phenylalanyl-glycin-methylester (Fig. 12) besitzen weder ausgeprägte Maxima noch Minima.

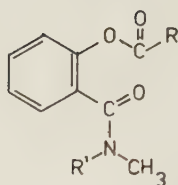
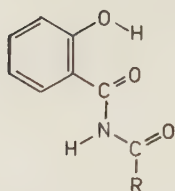
2. Kommentar.

In der Reihe der Vergleichssubstanzen finden sich unsere Schlüsse aus den Modellbetrachtungen (Kapitel II und III) bestätigt. Entsprechend den Verhältnissen im Modell absorbieren Salicylsäure-amid und Salicylsäure-methylamid praktisch gleich. N-Acetyl-, N-Benzoyl- und N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid besitzen ebenfalls ein ähnliches UV-Spektrum wie Salicylsäure-amid; die bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um 5 - 10 m μ ist mit der verlängerten Konjugation zu erklären. Umgekehrt ist die hypsochrome Verschiebung beim Uebergang vom Salicylsäure-methylamid zum Salicylsäure-dimethylamid der im Modell beobachteten Spannung zuzuschreiben, die man überwinden muss, um die Chromophore in eine Ebene zu bringen. Und schliesslich ist die Schwächung der Lichtabsorption und die Verwischung der Absorptionsmaxima und -minima im Falle von O-Acetyl-, O-Benzoyl und O-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid Folge fehlerhafter Koplanarität; selbst unter Aufwendung von Zwang sind diese Systeme mit Courtauld-Modellen nicht mehr koplanar zu konstruieren.

3. Schlussfolgerungen.

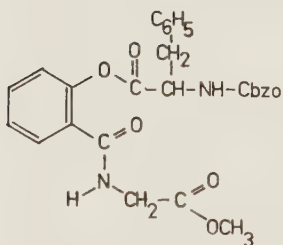
Wir sind geneigt, den Acyl-salicylsäure-amiden mit "Salicylsäure-amid-Spektrum" die Konstitution eines N-Isomeren, denjenigen mit "atypischem Spektrum" die Konstitution eines O-Isomeren zuzuordnen. Unsere Auffassung wird unter anderem dadurch gestützt, dass die Substanzen mit "Salicylsäure-amid-Spektrum" eine momentan starke oder eine verzögerte Eisen(3)-chlorid-Reaktion zeigen, bei den Verbindungen mit "atypischem Spektrum" hingegen auch bei sorgfältigster Prüfung eine Reaktion mit Eisen(3)-chlorid ausbleibt. Die auf dieser Basis getroffenen Zuordnungen sind aus Tabelle 1 (Seite 23) ersichtlich.

Formeln zu Tabelle 1

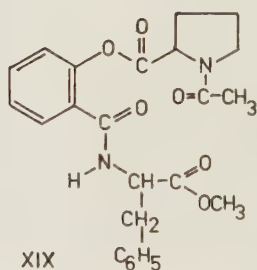


- XVI a $R = CH_2-N_3$
 b $R = CH_2-NH-Cbz$
 c $R = CH(CH_2C_6H_5)-NH-Cbz$
 d $R = CH_2-N(CH_3)-Cbzo$
 e $R = CH_2-N(\overset{\text{H}}{\text{H}})$
 f $R = C_6H_4-NO_2$ (para)

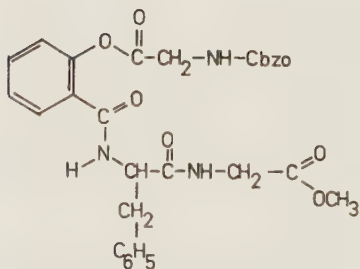
- XVII a $R = CH_3$ $R' = H$
 b $R = CH_2-NH-Cbz$ $R' = H$
 c $R = CH(CH_2C_6H_5)-NH-Cbz$ $R' = CH_3$



XVIII



XIX



XX

Cbzo = Carbobenzoxy-

Tabelle 1.

Konstitution und physikalische und chemische Eigenschaften von
Acylsalicylsäure-amiden und -alkylamiden.

Verbindung	Smp.	FeCl ₃	UV	Konst.	Formel
Chloracetyl-salicylsäure-amid	159-60	+	S	N	IIe
(N', N'-Diaethyl-aminoacetyl)- salicylsäure-amid	146-47	++	S	N	IIh
(N', N'-Diaethyl-aminoacetyl)- salicylsäure-amid·HCl	194-96	++	S	N	IIh
Azidoacetyl-salicylsäure-amid	151-53	++	S	N	XVIa
(Obzo-glycyl)-salicylsäure- amid	157-58	+	S	N	XVIb
(Obzo-phenylalanyl)-salicyl- säure-amid	170-72	+	S	N	XVIc
(Obzo-sarcosyl)-salicylsäure- amid	128-29	+	S	N	XVI d
Piperidinoacetyl-salicyl- säure-amid·HCl	214-17	++	S	N	XVIe
Acetyl-salicylsäure-methyl- amid	94-95	-	A	O	XVIIa
(Obzo-glycyl)-salicylsäure- methyamid	0e1	-	A	O	XVIIb
(Obzo-phenylalanyl)-salicyl- säure-dimethyamid	97-98	-	A	O	XVIIc
(Obzo-phenylalanyl)-salicoyl- glycin-methylester	108-09	-	A	O	XVIII
(Acetyl-prolyl)-salicoyl- phenylalanin-methylester	151	-	A	O	XIX
(Obzo-glycyl)-salicoyl-phenyl- alanyl-glycin-methylester	157-58	-	A	O	XX

Legende :

- +
- ++
-
- S
- A
- O
- N

verzögerte Eisen(3)-chlorid-Reaktion
momentan starke Eisen(3)-chlorid-Reaktion
negative Eisen(3)-chlorid-Reaktion
"Salicylsäure-amid-Spektrum"
"Atypisches Spektrum"
O-Isomeres
N-Isomeres

V. IR-SPEKTREN VON O- und N-ACYLSALICYLSÄURE-AMIDEN
und ALKYLAMIDEN.

O-Acyl-salicylsäure-amide besitzen eine Ester-carbonyl- und eine Amidgruppierung. Ihren N-Isomeren fehlt das Ester-carbonyl, dafür tritt hier die Diacyl-imid-Gruppierung auf. Lässt sich dieser Unterschied im Infrarot erkennen ? Könnte diese Frage bejaht werden, so ergäbe das IR-Spektrum eine willkommene Ergänzung zu den Schlussfolgerungen, die wir aus den UV-Spektren gezogen haben. Leider hat sich gezeigt, dass die spektralen Unterschiede klein sind. Bei der Entscheidung zwischen O- und N-Isomeren kann dem IR-Befund kein grosses Gewicht beigemessen werden. Unsere Ergebnisse sind gleichwohl kurz zusammengestellt.

Als Vergleichsmaterial zur Feststellung der Carbonyl-Streckschwingungen der Ester-bzw. Amid-Gruppe diente Phenyl-acetat (XIIb) bzw. Benzamid (XIa). Als Vergleichsmaterial zur Festlegung der beiden Carbonyl-Streckschwingungen in der Diacylimid-Gruppe verwendeten wir N-Acetyl-benzamid (XIb). Nachstehend finden sich die Spektren dieser Verbindungen in Methylenchlorid, zusammen mit den Spektren von O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia) und N-Acetyl-salicylsäure-amid (IIa). Die massgebenden Banden sind im übrigen in Tabelle 2, Seite 26, zusammengestellt. Tabelle 2 enthält ferner die entsprechenden Banden aller übrigen im Infrarot gemessenen Verbindungen.

Man erkennt, dass die Diacyl-imid-Doppelbande immer näher beisammen liegen, als die beiden Banden, welche von Ester- und Amid-Carbonylen herrühren. Ausserdem liegt die Bande vom Ester-carbonyl kurzwelliger als die untere Diacyl-imid-Bande. Die Amid-II-Banden und die Bande der NH-Streckschwingungen sind zu undeutlich ausgeprägt, um diagnostischen Wert zu besitzen.

IR-Absorptionsspektren in Methylenchlorid ¹⁾ :

Fig. 13

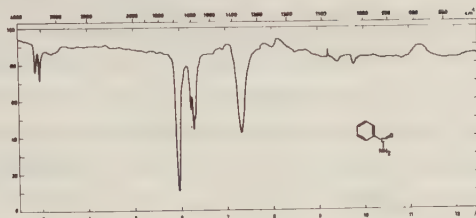


Fig. 14

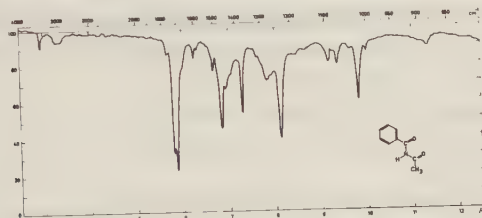


Fig. 15

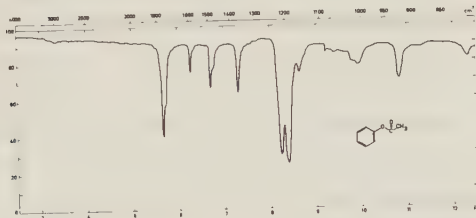


Fig. 16

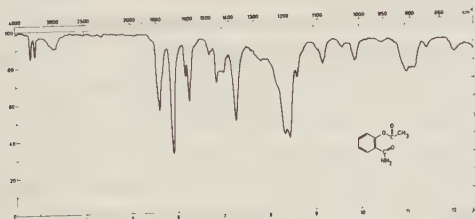
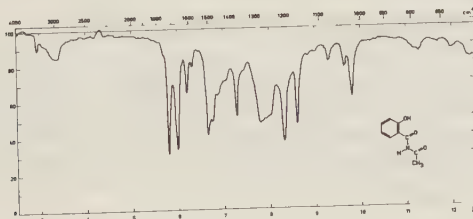


Fig. 17



¹⁾ Die Spektren wurden im Labor für Spektralanalysen von den Herren Dr. P. Zoller, K. Stich und G. Rotzler mit einem Perkin-Elmer-IR-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl-Prisma aufgenommen.

Tabelle 2

Spektrale Daten (IR) von Acyl-salicylsäure-amiden, -alkyl-amiden und Vergleichssubstanzen.

Verbindung	Phase	$\nu(\text{C=O})$ Ester in μ	$\nu(\text{C=O})$ Amid / Cbz in μ
Phenyl-acetat (XIIb)	CH_2Cl_2	5,67	
Benzamid (XIa)	"		5,95
N-Acetyl-benzamid (XIb)	"		5,8 / 5,87
O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia)	"	5,63	5,92
N-Acetyl-salicylsäure-amid (IIa)	"		5,8 / 6,0
O-Benzoyl-salicylsäure-amid (Ib)	"	5,63	5,94
N-Benzoyl-salicylsäure-amid (IIb)	Mujol		5,8 / 6,0
O-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid (Ic)	CH_2Cl_2	5,65	5,95
N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid (IIc)	"		5,83/6,0
N-Chloracetyl-salicylsäure-amid (IId)	"		5,75/6,0
N-(N',N'-Diaethyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid (IIh)	"		5,7 / 6,03
N-(N', N'-Diaethyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid·HCl (IIh)	Mujol		5,8 / 5,92
N-Piperidinoacetyl-salicylsäure-amid·HCl (XVIe)	"		5,82/5,95
N-Azidoacetyl-salicylsäure-amid (XVIa)	CH_2Cl_2		5,78/5,98
N-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-amid (XVIIb)	Mujol		5,78/5,86/6,0
N-(Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-amid (XVIc)	"		5,75/5,82/5,92
N-(Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid (XVIId)	CH_2Cl_2		5,8 / 5,9 / 6,0
O-Acetyl-salicylsäure-methylamid (XVIIa)	"	5,62	6,0
O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid (XVIIb)	"	5,64	5,8 / 6,0
O-(Cbzo-phenylalanyl)-salicyl-glycinmethylester (XVIII)	"	5,65	5,7 / 5,8 / 6,0
O-(Acetyl-propyl)-salicyl-phenyl-alanin-methylester (XIX)	"	5,67	5,75/6,0 / 6,08

VI. ACYLWANDERUNG BEI ACYL-SALICYLSÄURE-AMIDEN.

In allen Fällen, wo die Einführung eines Acylrestes in das Molekül des Salicylsäure-amids zu zwei isolierbaren Isomeren führt, ist es möglich, diese Isomeren durch Acylwanderung gegenseitig ineinander umzuwandeln. Auf diese Erscheinung hat Titherley ¹⁾ in einer grösseren Serie von Arbeiten aufmerksam gemacht. In der Folge haben sich auch Anschütz ¹⁾ und Auwers ¹⁾ mit dem Problem beschäftigt. Einerseits wurden die Bedingungen festgelegt, unter denen Acylwanderung auftritt, andererseits ist der Mechanismus der Reaktion lebhaft diskutiert worden.

A. Thermische Acylwanderung.

a) Vom Stickstoff zum Sauerstoff : Titherley wie Anschütz haben beobachtet, dass die Benzoyl-gruppe, bzw. ganz allgemein Aroyl-Gruppen, partiell zum phenolischen Sauerstoff wandern, wenn man N-Aroyl-salicylsäure-amide in Eisessig erhitzt ²⁾. Von N-Acetyl-salicylsäure-amid (IIa) und den drei N-Acetyl-cresotinsäure-amiden (V) berichtet Anschütz, dass er beim Kochen in Eisessig keine Acylwanderung beobachtet habe. Seiner Ansicht nach ist das N-Acetyl-salicylsäure-amid (IIa) völlig stabil. Dies trifft nach unseren Befunden nicht ganz zu : Nach 2½-stündigem *) Kochen in Eisessig lässt sich zwar tatsächlich noch kein oder nur spurenweise O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia) nachweisen; nach 14 Stunden hingegen ist dieses im Papierchromatogramm deutlich zu erkennen (Ausbeute ca. 20%). Immerhin entstehen gleichzeitig rund 40% Salicylsäure-amid, sodass die O-Acyl-verbindung auch durch direkte Acylierung von Salicylsäure-amid entstanden sein könnte.³⁾

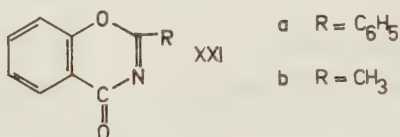
1) Vgl. Literaturzitate Seite 1.

2) Vgl. auch J. Mac Coman, J.Chem.Soc. 1907, 198.

3) Dem steht allerdings die Angabe entgegen, dass aus Salicylsäure-amid und Acetanhydrid das N-Isomere entsteht (Kalle & Co. Chem. Zbl. 1906, 1789); ferner verwandelt Anschütz das O-Isomere durch Kochen mit Eisessig in das N-Isomere (vgl. nächste Seite 28).

*) bzw. 4-stündigem Kochen

Behandelt man N-Benzoyl-salicylsäure-amid (IIb) mit kochendem Toluol, Xylol, Anisol oder Aethylendibromid in Gegenwart von Salzsäuregas, so bilden sich nach Titherley ¹⁾ ebenfalls kleine Mengen O-Benzoyl-salicylsäure-amid (Ib). Hauptprodukt ist aber, jedenfalls in Anisol und Aethylendibromid, das 2-Phenyl-1,3,2-benzoxazinon-(4) (XXIa) ²⁾. Das N-Acetyl-derivat liefert in Toluol/HCl gleichfalls wenig O-Isomeres; papierchromatographisch hat sich auch in diesem Falle noch ein weiteres Reaktionsprodukt nachweisen lassen; vermutlich handelt es sich dabei um 2-Methyl-1,3,2-benzoxazinon-(4) (XXIb). Inbezug auf Einzelheiten verweisen wir auf den experimentellen Teil.



b) Vom Sauerstoff zum Stickstoff : Titherley empfiehlt Aufkochen einer wässrigen Lösung von O-Benzoyl-salicylsäure-amid (Ib) als Darstellungsmethode für das N-Benzoyl-salicylsäure-amid (IIb) ³⁾. In Alkohol findet diese Umlagerung schon bei Zimmertemperatur statt ⁴⁾. Im weiteren hat Anschütz ⁵⁾ beobachtet, dass die O-Isomeren der Acetyl-, bzw. O-Aroyl-salicylsäure-amide beim Schmelzen in die N-Isomeren übergehen. Auch einstündiges Kochen in Toluol soll nach seinen Angaben das Aspirin-amid in das N-Acetyl-salicylsäure-amid überführen. Ferner

1) A.W. Titherley, J.Chem.Soc. 1910, 200.

2) Vgl. A.M. Patterson und L.T. Capell, "The Ring Index", System-No. 946, New York 1940.

3) J. Mac Connan und A.W. Titherley, J.Chem.Soc. 1906, 1333.

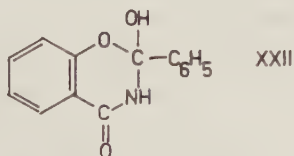
4) A.W. Titherley und W.L. Hicks, J.Chem.Soc. 1905, 1222.

5) R. Anschütz, H. Aschenberg, H. Kuckertz, F. Krone, K. Riepenkröger, C. Zerbe, Liebigs Ann.Chem. 442, 18 (1925).

erhielt er angeblich quantitativ aus dem O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia) und den drei O-Acetyl-cresotinsäure-amiden (V) durch Kochen in Eisessig die N-Isomeren. Den Schmelzbefund können wir bestätigen; das in dieser Arbeit beschriebene O-Cyclohexyl-acetyl-salicylsäure-amid (Ic) verhält sich ebenso. Interessant sind die Angaben von Granger ¹⁾: Im polaren Nitrobenzol erfolgt bei 80° die Umwandlung von O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia) in das N-Isomere vollständiger (schneller ?) als im unpolaren Benzol unter den gleichen Bedingungen.

Man gewinnt mit Anschütz den Eindruck, dass zwischen den O- und den N-Isomeren ein temperaturabhängiges Gleichgewicht besteht. Bei Zimmertemperatur scheint offenbar die N-Form bevorzugt zu sein (vgl. Benzoyl-Verbindung !). Die Umwandlungsgeschwindigkeit ist aber bei Zimmertemperatur in Abwesenheit eines Katalysators so klein, dass die beiden Isomeren in reiner Form existenzfähig sind. Säuren scheinen bei erhöhter Temperatur eine gewisse katalytische Wirkung auszuüben.

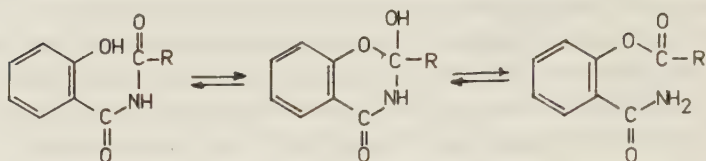
Die von Titherley beschriebene Benzoxazin-Bildung aus N-Benzoyl-salicylsäure-amid oder O-Benzoyl-salicylsäure-amid in kochenden organischen Lösungsmitteln bei Gegenwart von Salzsäuregas deutet auf ein aus beiden Isomeren hervorgehendes, identisches Zwischenprodukt hin. Titherley schreibt diesem die Formel XXII zu. Säurekatalysierte Abspaltung von Wasser würde



daraus in der Tat das Benzoxazin-on liefern. Weil umgekehrt das Letztere unter dem Einfluss von Wasser, Alkali, besonders aber wässriger Säure in N-Benzoyl-salicylsäure-amid übergeht, neigen wir dazu, der Auffassung von Titherley beizupflichten. Es wäre also die thermische Acylwanderung zwei aufeinanderfolgenden

1) R. Granger, Compt.rend. 234, 1058 (1952)

Gleichgewichtsreaktionen nach folgendem, schon von Titherley angegebenen Formelschema zuzuschreiben :



B. O → N-Acylwanderung über ein intermediäres Anion.

Mac Connan, ein Mitarbeiter von Titherley, schreibt 1907 ¹⁾ : "It is now known that O-acyl derivatives of salicyl-amide are instantly rearranged to the corresponding N-acyl derivatives by ammonia". Ergänzend ist beizufügen, dass die nach Mac Connan resultierenden ammoniakalischen Lösungen angesäuert werden müssen, wenn man die N-isomeren Acyl-salicylsäure-amide isolieren will ²⁾. Unter gewissen Voraussetzungen sind Ammonsalze fassbar : "Leitet man in die Chloroformlösung des Salicyl-salicylsäure-amids trockenes Ammoniakgas ein, so färbt sie sich sofort gelb und nach kurzer Zeit scheidet sich die kanariengelbe Ammoniumverbindung des Disalicyl-imides ab" ³⁾. Wie wir auf Grund von unten zu diskutierenden Ergebnissen annehmen müssen, ist dies allerdings nicht die Ammonium-Verbindung des Disalicyl-imides (IIId), sondern das Ammonsalz eines Zwischenproduktes der O → N-Acylwanderung, das sowohl aus dem O-Salicyl-salicylsäure-amid (Id), als auch dem N-Salicyl-salicylsäure-amid (= Disalicyl-imid) (IIId) entstehen kann. Durch doppelte Umsetzung lassen sich aus den Ammonsalzen Metallsalze gewinnen, Wir werden unten auf diese Salze zurückkommen.

1) J. Mac Connan, J.Chem.Soc. 1907, 197

2) Zur Benzoyl-Verbindung vgl. J.Chem.Soc. 1905, 1221;
zur Acetyl-Verbindung vgl. J.Chem.Soc. 1906, 1334.

3) R. Anschütz und K. Riepenkröger, Liebigs Ann.Chem. 439, 6
(1924).

Was die O → N-Acylwanderung an sich anbetrifft, so können wir die oben zitierte Angabe von Mac Coman bestätigen. Auf Grund sorgfältiger Untersuchungen möchten wir sie folgendermassen ergänzen :

Bringt man O-Acyl-salicylsäure-amid in ein wässrig alkalisches Medium oder in eine basische Chloroform- oder Methylenchlorid-Lösung (Et_3N , NH_3), so entwickelt sich je nach dem Milieu und dem Acylrest sofort oder allmählich eine Gelbfärbung. Wird die Lösung nach dem Erreichen der maximalen Farbtintensität angesäuert, so isoliert man beim Aufarbeiten entweder reines N-Isomeres oder ein Gemisch aus N-Isomeren und wenig Zerfallsprodukt des Acyl-salicylsäure-amids (Salicylsäure-amid plus Säure). Eine flüchtige Base kann auch durch Abdampfen entfernt werden; das Ergebnis bleibt sich gleich. Entfernt man die Base (Ansäuern oder Abdampfen) vor Erreichen der maximalen Farbtintensität, so ist die Umwandlung des O-Isomeren unvollständig. Basische Medien, welche keine Gelbfärbung bewirken, haben keine oder nur äusserst langsame O → N-Acylwanderung zur Folge. Hierher gehören flüssiger Ammoniak, wasserfreies Triäthylamin, wasserfreies Pyridin und 1-n Triäthyl-amin in Tetrahydrofuran. Ursache für die schwache Wirkung ist offenbar die kleine Polarität dieser Medien; es fehlt wahrscheinlich die Möglichkeit zu geeigneter Solvation und Stabilisierung der Acyl-salicylsäure-amid-anionen. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es verständlich, dass die zwar aprotischen, aber stark polaren Lösungsmittel Dimethylformamid und Dimethylsulfoxyd das Triäthyl-amin zur Anionenbildung aus O-Acetyl-salicylsäure-amid befähigen. Die Rolle von Methylenchlorid, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff - obschon beschränkt brauchbar, ist er oben nicht erwähnt worden - ist nicht klar. Vielleicht hängt die günstige Wirkung dieser halogenhaltigen Lösungsmittel damit zusammen, dass sie durch Triäthylamin und wahrscheinlich auch durch andere Basen spurenweise zersetzt werden: Schon nach kurzer Zeit ist in solchen Mischungen Halogenwasserstoff nachweisbar. Es hält aber schwer, die Wirkung dem Halogenwasserstoff zuzuschreiben. Setzt man nämlich der Lösung von Triäthylamin in abs. Tetrahydrofuran etwas Triäthylamin-Hydrochlorid zu, so bleibt der Effekt auf das O-Acetyl-salicylsäure-amid derselbe wie im HCl-freien Versuch.

Die baseninduzierte O→N-Acylwanderung bei Acyl-salicylsäure-amiden der allgemeinen Formel (I) erfolgt, wie bereits angedeutet wurde und unten ausführlicher begründet wird, über eine a n i o n i s c h e Zwischenstufe. In Wirklichkeit ist es die Anionenbildung, welche induziert wird. Rekombination des Anions mit einem Proton führt ausnahmslos zum N-Isomeren. Man ist leicht geneigt, in Uebereinstimmung mit der oben zitierten Formulierung von Anschütz, das Anion als ionisiertes Imid oder Phenol aufzufassen und ihm damit bereits die Struktur eines N-Acyl-salicylsäure-amids zuzuschreiben. Im Einklang mit dieser Auffassung stünde die Tatsache, dass die Anionenbildung aus den O-Acyl-salicylsäure-amiden unter gewissen Bedingungen (Et_3N in CH_2Cl_2) eine Zeitreaktion ist, bei N-Isomeren unter den gleichen Bedingungen jedoch sehr rasch erfolgt ¹⁾. Wir verweisen auf die unvollständige O→N- Isomerisierung von O-Acetyl- und O-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid ^{2) 3)} bei zu kurzer Reaktionsdauer sowie auf Figur 18 (Seite 33) über den kolorimetrisch gemessenen Verlauf der Anionenbildung von O-Acetyl-salicylsäure-amid.

-
- 1) Spektroskopische Messungen zeigen sofortige Erreichung der maximalen Extinktion ($\lambda = 360 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,72$).
 - 2) Vgl. Tabelle 5.
 - 3) Vgl. dazu die Ausführungen von R. Granger (Bull.Soc.Pharm. Bordeaux 1950, 132) über das Verhalten von O- und N- (Diäthylacetyl)-salicylsäure-amid.

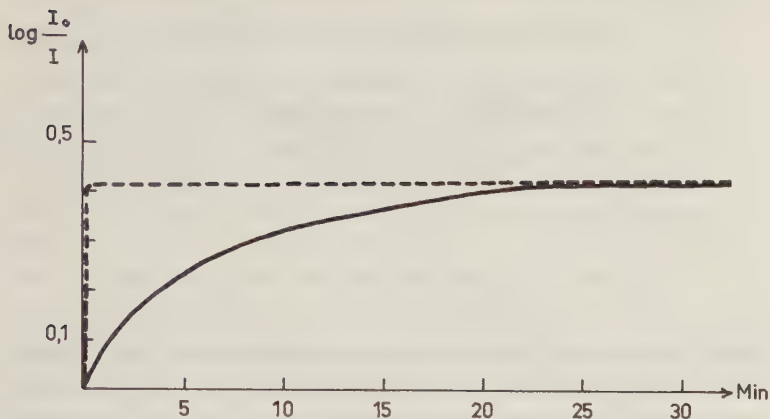


Fig. 18

Kolorimetrisch gemessener Verlauf der Anionenbildung:

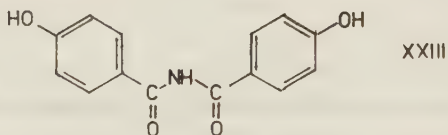
Bestimmt wurde die zeitliche Zunahme der optischen Dichte von O- und N-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia, IIa) in 0,67-m $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ in einem Colman-Junior-Spektrophotometer Modell 26a² bei $\lambda = 400 \text{ m}\mu$ (mittlere Schichtdicke $d = 1,5 \text{ cm}$).

———— O-Acetyl-salicylsäure-amid, $c = 3,55 \cdot 10^{-3}$ molar
 - - - - N-Acetyl-salicylsäure-amid, $c = 3,55 \cdot 10^{-3}$ molar

Gegen das Vorliegen der eben erwähnten Konstitution spricht indessen das spektrale Verhalten der anionischen Form, und zwar sowohl im Infrarot als auch im Ultraviolett. Wir werden unten (Kap. VII) auf die Spektren zurückkommen. An dieser Stelle sei nur erwähnt, dass die allen Bearbeitern aufgefallene gelbe Farbe ¹⁾ der meisten Salze von Acyl-salicylsäure-amiden einem Absorptionsmaximum bei $360 \text{ m}\mu$ (2-n Pyridin in Wasser) bzw. etwas Endabsorption bei $400 \text{ m}\mu$ zuzuschreiben ist. Diese charakteristische langwellige Absorption fehlt

1) R. Anschütz und Mitarb. Liebigs Ann.Chem. 442, 27 (1925)

bei ammoniakalischer Lösung von Di-p-oxy-benzoyl-imid (XXIII) ¹⁾.



Wir schliessen daraus, dass das phenolische Hydroxyl in einer Weise, die nur bei Ortho-Stellung möglich ist, sich am Aufbau der anionischen Form von Acyl-salicylsäure-amiden beteiligt. Auch der pK' -Wert von 6,6, gemessen als pH bei Halbtitration einer alkalischen Lösung von Acetyl-salicylsäure-amid, spricht gegen ein Anion von der Struktur des N-Acetyl-salicylsäure-amides. Welche Konstitution kann unter solchen Umständen die anionische Form besitzen ? Dieses Problem soll im nachstehenden Kapitel behandelt werden. Inbezug auf die hier diskutierte basen-induzierte O $\rightarrow$ N-Acylwanderung drängt sich als Schlussfolgerung auf : Die Rekombination des in polaren basischen Medien aus O-Acyl-salicylsäure-amiden entstehenden Anions mit einem Proton führt zu einer konjugaten Säure, welche aus Gründen, die zur Zeit unbekannt sind, bevorzugt in Richtung auf die N-Form isomerisiert. Die Bevorzugung der N-Form kann kinetisch oder energetisch bedingt sein. Für eine kinetische Steuerung liegen keine Anhaltspunkte vor. Dagegen weisen die Ergebnisse der thermischen Acylwanderung und die Modellbetrachtungen in Kapitel II auf energetische Begünstigung der N-Form hin.

1) R. Anschütz und Mitarb. Liebigs Ann.Chem. 442, 38 (1925).

VII. UEBER DIE ANIONEN DER ACYL-SALICYLSÄURE-AMIDE.

Den Anionen der Acyl-salicylsäure-amide begegnet man in den Ammonsalzen und in den alkalischen Lösungen dieser Verbindungen. Wie schon angedeutet wurde ¹⁾ und noch genauer gezeigt wird, sind die Anionen, welche aus den O- und aus den N-Isomeren entstehen, im Endzustand identisch. Wenn bei der nachfolgenden Diskussion der Literatur von den Salzen der N-Isomeren gesprochen wird, so ist dies eine an sich unrichtige Terminologie, die wir aber der Uebersicht halber beibehalten.

Ausser den bereits erwähnten Ammonsalzen von Salicyl-imid (IIId) beschreibt Anschütz in einer nachfolgenden Arbeit ²⁾ die Ammonsalze der drei Cresotinsäure-amide (V). Aus diesen sind auch die Silber-, Quecksilber-, Kupfer-, Kalzium, Strontium- und Barium-Salze bereitet worden. Das stöchiometrische Verhältnis von Kation zu Anion entspricht der Erwartung, wenn das Anion als einwertig angenommen wird.

Manchmal bilden sich aber Molekülverbindungen zwischen N-Acyl-salicylsäure-amiden und ihren Salzen. Im Fall des N-Benzoyl-salicylsäure-amids haben Einhorn und Schupp ³⁾ eine solche Doppelverbindung beim Piperidin- und beim Natrium-Salz beobachtet. Ein zweites Beispiel bietet das von Titherley ⁴⁾ hergestellte Silbersalz von N-Acetyl-salicylsäure-amid. Und schliesslich hat Anschütz mit Riepenkröger und Kuckertz eine Doppelverbindung von O-Monomethyl-disalicyl-imid-Silber mit O-Monomethyl-disalicyl-imid der Formel $C_{15}H_{12}O_4NAg \cdot C_{15}H_{13}O_4N$ erhalten ⁵⁾. Bei der Beschreibung des Letzteren fällt auf, dass die Autoren nichts über eine gelbe Farbe sagen. Die oben genannte Doppelverbindung von Titherley wird als sehr schwach gelblich bezeichnet und die Piperidin-Verbindung von Einhorn und Schupp ist

1) Vgl. Fig. 18, Seite 33.

2) R. Anschütz, Liebigs Ann.Chem. 439, 8 (1924)

3) A. Einhorn und G. Schupp, Ber.deutsch.Chem.Ges. 38, 2792 (1905).

4) Mac Connan und A.W. Titherley, J.chem.Soc. 1906, 1335.

5) R. Anschütz, K. Riepenkröger und H. Kuckertz, Liebigs Ann. Chem. 442, 33 (1925).

farblos ! Dies ist bemerkenswert, weil Einhorn und Schupp neben der Doppelverbindung ein gelbes Piperidinsalz von N-Benzoyl-salicylsäure-amid beschreiben.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass es verschiedenartig gebaute Anionen der N-Acetyl-salicylsäure-amide gibt. Die einen wären danach gelb, die andern farblos. Für eine solche Möglichkeit spricht auch die überraschende, reinweisse Farbe des Quecksilbersalzes von Di-m-cresotyl-imid ¹⁾.

Im folgenden beschränken wir unsere Betrachtungen auf die häufigere, in alkalischen Lösungen immer auftretende gelbe Varietät :

Die alkalischen Lösungen (2-n Pyridin/Wasser und 0,67-m Triäthylamin/Methylenchlorid) sämtlicher Acyl-salicylsäure-amide, die wir in Händen hatten, besitzen im UV das in Fig. 19

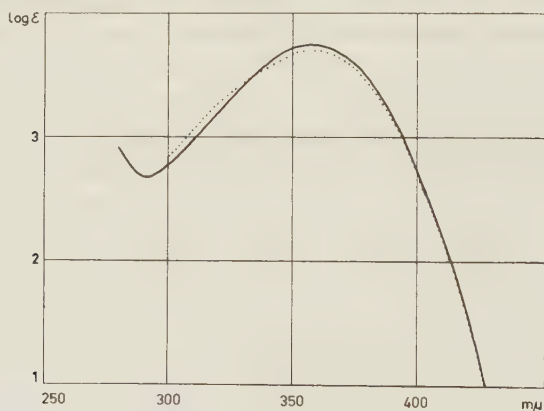


Fig. 19

UV-Spektren von N-Acetyl-salicylsäure-amid in alkalischen Lösungen ²⁾ :

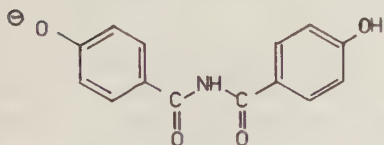
Medium	λ max	log ϵ
— 2-n Pyridin	358	3,73
..... 0,67-n Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂ *	358	3,71

1) R. Anschütz, K. Riemer und E. Corty, Liebigs Ann.Chem. 439, 15 (1924).

2) Vgl. Fussnote 1) Seite 8.

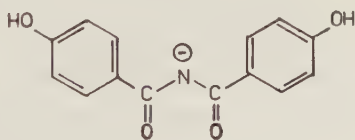
dargestellte langwellige Absorptionsmaximum mit etwas Endabsorption im sichtbaren Gebiet. Welches ist die Konstitution dieser anionischen Formen ?

Bei der Diskussion dieses Problems gehen wir davon aus, dass die Existenz gelber Anionen an das Vorhandensein eines ortho-ständigen phenolischen Hydroxyls gebunden ist. Wie nämlich bereits bemerkt wurde, gibt das von Anschütz dargestellte Di-(p-oxybenz)-imid (XXIII) kein gelbes Ammonsalz. Auch die Lösung des Imids in wässriger Lauge ist, wovon wir uns überzeugt haben, ungefärbt. Ebenso verhält sich das N-Acetyl-p-oxy-benzamid (XXV). Das Anion von Di-(p-oxybenz)-imid ist ohne Zweifel nach XXIVa oder XXIVb zu formulieren.



und mesomere Formen

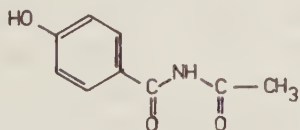
a



und mesomere Formen

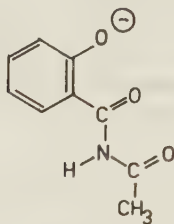
b

XXIV



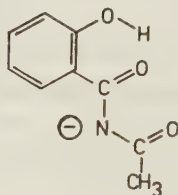
XXV

Wäre nun das gelbe Anion von einem N-acetyl-salicylsäure-amid ein Analogon von XXIVa oder XXIVb, so käme ihm die Formel XXVIa, b, c oder d zu; der Unterschied im Spektrum der para- und ortho-Anionen müsste dann einem farbvertiefenden ortho-Effekt zuzuschreiben sein.



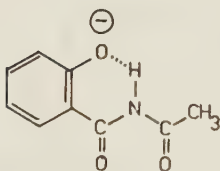
+ mesomere Formen

a



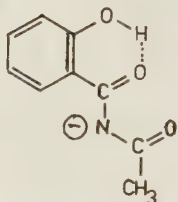
+ mesomere Formen

b



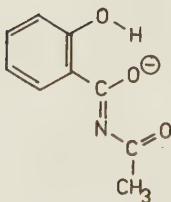
+ mesomere Formen

c



+ mesomere Formen

d



e

XXVI

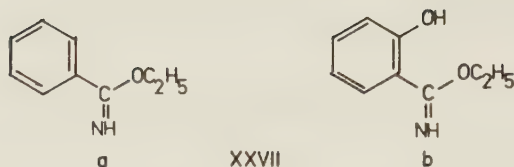
Das Wesen und die Grösse eines derartigen Effektes sind schwer festzustellen. Es fehlt uns das Vergleichsmaterial, um die Untersuchung von diesem Gesichtspunkt aus durchzuführen.

Man kann aber die Formeln XXVId-d auch einfach als eine Schreibweise für acetyl-substituiertes anionisches Salicylsäure-amid auffassen und die voraussichtlichen spektralen Eigenschaften der Substanzen diskutieren, indem man vom Anion des Salicylsäure-amids ausgeht. Letzteres besitzt ein Maximum bei $328 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,77$)¹⁾. Dieses Maximum wäre um $30 \text{ m}\mu$ nach Rot zu verschieben, um zum Maximum zu gelangen, welches bei den gelben Anionen der Acyl-salicylsäure-amide (vgl. Fig. 19, Seite 36) gefunden wird. Kann die Acetylgruppe in XXVId-d eine derartige Verschiebung ausmachen?

Sie steht bei den gezeichneten Amid-Grenzformeln nur gekreuzt und nur über die π -Elektronen des Stickstoffs mit dem übrigen chromophoren System in Konjugation. Wenn die Substanzen umgelagert vorliegen, d.h. wenn wir von Salicylsäure-amid zum π -Acetyl-salicylsäure-amid übergehen, bewirkt die Konjugation nur eine bathochrome Verschiebung von $8 \text{ m}\mu$. Die Änderung dieser Verschiebung beim Uebergang zu den Anionen ist schwer abzuschätzen. Der Betrag von $30 \text{ m}\mu$ erscheint gross, ist aber nicht zwingend auszuschliessen.

Eine wirksamere Konjugation resultiert, wenn sich von XXVId durch Mesomerie einer anionischen Iminolstruktur, wie z.B. XXVIIe nähert. Um über den Effekt einer fixierten Iminol-Gruppierung eine quantitative Vorstellung zu gewinnen, haben wir die UV-Spektren von o-Oxybenziminol-äthyläther-hydrochlorid (XXVIIb) in Wasser bzw. 2-n Pyridin/Wasser aufgenommen. In Wasser resultiert praktisch das Salicylsäure-amid-Spektrum, ein Ergebnis, das mit der fast völligen Uebereinstimmung der Spektren von Benzamid und Benziminol-äthyläther (XXVIIa) in Einklang steht. (Fig. 20, Seite 40).

1) L.J. Edwards, Trans.Faraday Soc. 49, 234 (1953).



In 2-n Pyridin/Wasser dagegen erhält man eine bedeutend langwelligere Absorption, die - wohl zufällig - mit derjenigen unserer gelben Anionen weitgehend zusammenfällt (Fig. 20).

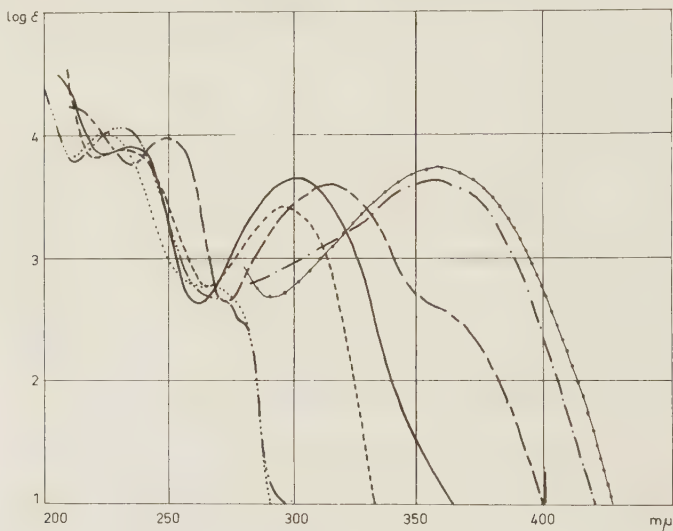
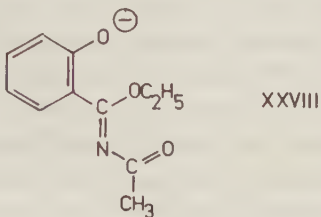


Fig. 20 ¹⁾

Verbindung	Medium	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
..... Benzamid (XIa)	EtOH	225	4,02
----- Benz-imino-äthyläther (XXVII)	EtOH	231	4,07
--- o-Oxy-benzimino-äthyläther-hydrochlorid (XXVIIb)	H ₂ O	250 315	4,00 3,58
--- o-Oxy-benzimino-äthyläther-hydrochlorid (XXVIIb)	2n Py	357	3,66
----- Salicylsäure-amid (XIIa)	EtOH	235 302	3,90 3,66
----- N-Acetyl-salicylsäure-amid (IIa)	2n Py	358	3,73
----- 2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benz-oxazin-on(4) (XXIX)	EtOH	234 298	3,88 3,40

1) Vgl. Fussnote 1) Seite 8.

Das Spektrum von N-Acetyl-ortho-oxy-benzimino-äthyläther und dessen Anion (XXVIII) besitzen wir nicht. Es darf aber mit Sicherheit angenommen werden, dass speziell die Absorption des Anions (XXVIII) noch weiter im Langwelligeren liegt als jene des Anions von Ortho-oxy-benzimino-äthyläther (XXVIIb).



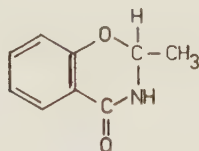
Damit müsste aber auch XXVIIe oberhalb 360 m μ (Absorptionsmaximum der gelben Anionen) absorbieren. Hierbei ist der Effekt nicht berücksichtigt, welcher den Eigenschaften der Wasserstoffbrücke in XXVIIe zukommt. Wir stehen damit auch hier vor einer beträchtlichen Unsicherheit.

Für den Fall, dass das Anion vom N-Acetyl-salicylsäureamid ohne strukturelle Veränderung, durch alleinigen Verlust eines Protons, aus dem N-Acetyl-salicylsäureamid (IIa) hervorgeht, gelangen wir zusammenfassend zu folgender Aussage: Ein Acyl-salicylsäureamid-Anion der Struktur XXVIIa-d würde wahrscheinlich ein Absorptionsmaximum unterhalb 360 m μ , ein solches der Struktur XXVIIe wahrscheinlich ein Absorptionsmaximum oberhalb 360 m μ besitzen. Da die genannten Strukturen Grenzformen darstellen, muss in Wirklichkeit ein Mesomerie-Zustand vorliegen. Das gelbe Anion ist dann z.B. durch die Grenzformen XXVIId und e und weitere, nicht gezeichnete Formen zu beschreiben und ein Absorptionsmaximum von 360 m μ erscheint nicht ausgeschlossen.

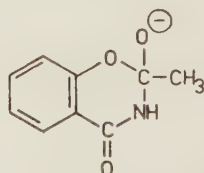
Diese Aussage gilt, wie gesagt, bedingt. Sie stellt einen Versuch dar, das spektrale Material zu interpretieren. In Wirklichkeit erlaubt das Studium der UV-Spektren keine eindeutige Konstitutionszuordnung für die gelben Anionen. Die weitere

Diskussion wird eine andere Interpretationsmöglichkeit aufzeigen.

Von den Strukturen XXVI wäre zu erwarten, dass sie im IR, das bekanntlich wenig gegen Ladungen empfindlich ist, die bekannten Diacyl-imid-Doppelbanden für die beiden Carbonyl-Streckschwingungen aufweisen würden. Eine Substanz zum direkten Vergleich mit XXVIe besitzen wir zwar nicht. Wir haben indessen gefunden, dass die Bande bei $5,95\mu$ von Benzamid ($\nu(\text{C=O})$) beim Uebergang zum Benzimino-äthyläther (XXVIIa) nur wenig verschoben wird ($\nu(\text{C=N})=6,12\mu$)¹⁾. Vermutlich wird auch ein N-Acyl-imino-äthyläther zwei Banden in der Gegend von 6μ aufweisen. Die Aufnahmen der IR-Spektren von N-Acetyl-salicylsäure-amid (IIa) und einer Reihe weiterer N-Acyl-salicylsäure-amiden ergab nun, dass in Methylenchlorid oder Nujol die bei der Vergleichssubstanz N-Acetyl-benzamid feststellbaren zwei Carbonyl-Streckschwingungen auftreten, bei den Anionen dagegen (gelbe Lösungen in 1-m Triäthylamin/Methylenchlorid), mit Ausnahme von zwei Fällen (IIh und XIa), zu einer einzigen Bande verschmelzen (vgl. Tab. 2 und 3). Dieser überraschende Befund entspricht unserer Ansicht nach gegen eine Konstitution nach Formel XXVI. Andererseits findet sich die erwähnte Einzelbande sehr deutlich im IR-Spektrum von 2-Methyl-3,4,-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4) (XXIX) (Fig. 21), das wir nach Hicks²⁾ aus Salicylsäure-amid und Acetaldehyd bereitet



XXIX



XXX

haben; diese Verbindung besitzt im UV das Spektrum von Salicylsäure-amid (vgl. Fig. 20).

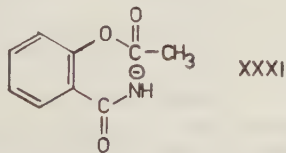
1) Vgl. dazu L.J. Bellamy, deutsche Uebersetzung von W. Brügel, "Ultrarot-Spektrum und Chemische Konstitution", S. 165, 209, Darmstadt 1955.

C.A. Grob und B. Fischer, Helv. 38, 1794 (1955).

2) W.L. Hicks, J.Chem.Soc. 1910, 1033.

Erweitert man die Formel XXIX des Benzoxazin-ons durch Einführen von O^- an Stelle von H in 2-Stellung, macht man also den Uebergang von XXIX zum zyklischen Anion XXX, so wird das chromophore System von XXIX durch eine Art von π, π^- -Konjugation ¹⁾ erweitert. Dies muss eine bathochrome Verschiebung in der Absorption bewirken. Ob allerdings der Effekt ausreichend ist, um zum gemessenen UV-Spektrum des anionischen Acetyl-salicylsäure-amids zu gelangen, kann zur Zeit nicht mit Gewissheit bejaht werden. Wir stehen hier vor einer ähnlichen Unsicherheit wie im Falle des Anionenpaares von Salicylsäure-amid und N-Acetyl-salicylsäure-amid (Formeln XXVI), wo es sich darum handelte, eine Differenz in λ_{max} von rund 30 m μ mit der Verlängerung der Konjugation durch eine in der konjugaten Säure spektral wenig wirk-samen CO-Gruppe in Verbindung zu bringen. Die spektrale Auswir-kung hängt im vorliegenden Fall ganz von der Güte der π, π^- -Konjugation ab. Wenn diese an eine π, p^- -Konjugation ²⁾ heranreichen kann, so lässt sich inbezug auf die Lichtabsorption der Ueber-gang vom 2-Methyl-3,4,-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4) (XXIX) zum Anion XXX des 2-Methyl-2-oxy-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4) ($\Delta\lambda_{max} = 60$ m μ , $\Delta\log \epsilon = +0,33$) mit dem Uebergang vom Benz-amid zum Anion des Salicylsäure-amids vergleichen ($\Delta\lambda_{max} = 61$ m μ , $\Delta\log \epsilon = +0,98$). $\Delta\lambda_{max}$ ist in der Tat bei beiden Sub-stanzpaaren von der gleichen Grössenordnung.

Das Anion von 2-Methyl-2-oxy-3,4-dihydro-1,3,2-benz-oxazin-on(4) (XXX) ist ein tautomeres der Anionen (XXVI). Es ist auch tautomer zu jenem Anion XXXI, welches primär durch



Verlust eines Protons aus der Amid-Gruppe des O-Acetyl-salicyl-säure-amids (Ia) entsteht. Das zyklische Anion XXX kann man sich

1) A.E. Braude, in W. Klyne "Progress in stereochemistry" 1,
154 (1954).

2) A.E. Braude in W. Klyne "Progress in stereochemistry" 1,
154 (1954).

somit durch Tautomerisierung von XXVI oder XXXI entstanden denken. In der Tat ist das in 0,67-m $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ sich sehr rasch bildende Anion von N-Acetyl-salicylsäure-amid nach dem UV- und dem IR-Spektrum (Fig. 19 & 22) identisch mit dem gelben anionischen Endprodukt, welches bei der Einwirkung von 0,67-m $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ auf das O-Acetyl-salicylsäure-amid in einer Zeitreaktion mit mono-molekularem Verlauf (vgl. Fig. 18) entsteht ¹⁾. Die Bildung des gelben Anions aus dem O-Acetyl-salicylsäure-amid muss offenbar über ein primäres Anion der Struktur XXXI vor sich gehen.

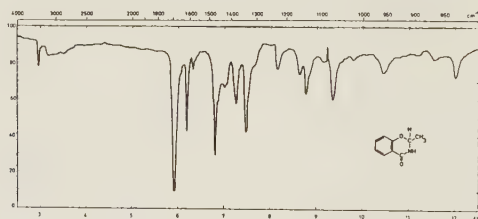


Fig. 21

IR-Spektrum von 2-Methyl-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4) in CH_2Cl_2 ²⁾.

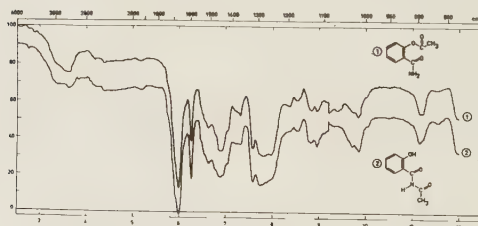


Fig. 22

IR-Spektren von O- und N-Acetyl-salicylsäure-amid in 1-m $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ²⁾.

Kurve 2 ist um 10% T nach unten versetzt

1) Diese Identität findet sich auch bei den entsprechenden Benzoyl- und Cyclohexylacetyl-Verbindungen.

2) Vgl. Fussnote ¹⁾ Seite 25.

T a b e l l e 3

IR-Spektren in 1-m $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Verbindung	Banden im Bereich von 5-6,1 μ	Bemerkungen
O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia)	6,0	) identisch !
N-Acetyl-salicylsäure-amid (IIa)	6,0	
O-Benzoyl-salicylsäure-amid (Ib)	5,88	) identisch !
N-Benzoyl-salicylsäure-amid (IIb)	5,88	
O-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid (Ic)	6,0	) identisch !
N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid (IIc)	6,0	
N-Chloracetyl-salicylsäure-amid (IIId)	6,0	
N-(N'-Diäthyl-aminoacetyl-salicyl- säure-amid (IIf)	5,8/6,03	) Obwohl die Lö- sungen gelb sind, zeigen die Spek- tren Diacyl- imid-Doppel- banden !
N-Piperidinoacetyl-salicylsäure- amid (XVIe)	5,85/6,0	
N-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-amid (XVIb)	5,82/6,0	
N-(Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure- amid (XVIc)	5,83/6,01	
N-(Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure- amid (XVIId)	5,88/6,0	
O-Acetyl-salicylsäure-methylamid (XVIIa)	5,62/6,0	
O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure- methylamid (XVIIb)	5,8 /6,0	
O-(Cbzo-phenylalanyl)-salicoyl- glycin-methylester ((XVIII)	5,8 /6,0	
O-(Acetyl-prolyl)-salicoyl-phenyl- alanin-methylester (XIX)	5,75/6,0/6,08	

Trotz einiger Schwierigkeit bei der Deutung des UV-Spektrums betrachten wir XXX als derzeit beste Konstitutionsformel für die Lehrsatz der Anionen aus Acyl-salicylsäure-amid.

Es ist nicht nur die Interpretation des spektralen Verhaltens, die zu diesem Schluss führt. Anionen vom Typus XXX stellen im Fall der baseninduzierten Acylwanderung ein zwangloses Bindeglied zwischen den O- und den N-Acyl-salicylsäure-amiden dar. Ueber das Anion XXX und seine konjugate Säure ergibt sich auch eine Beziehung zwischen der baseninduzierten und der thermischen Acylwanderung ¹⁾. Die skizzierte Auffassung wird schliesslich durch Beobachtung von Titherley gestützt, wonach Oxydation von 2-Phenyl-3,4-dihydro-1,5,2-benzoxazinon(4) (vgl. XXIX) zu N-Benzoyl-salicylsäure-amid führt ²⁾.

Der Unterschied der Bildungsgeschwindigkeit ³⁾ von XXX bei Verwendung von O- bzw. N-Acetyl-salicylsäure-amid bedarf noch eines Kommentars: wie bereits festgestellt wurde, ist er nur in $\text{Et}_3\text{C}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nicht aber in wässrig alkalischen Medien zu beobachten. Beim O- wie beim N-Isomeren ist eine räumliche Verlagerung von Atomen erforderlich: Im Grundzustand befinden sich, wie die Modellbetrachtung zeigt, die Acetyl-Gruppe aus sterischen Gründen in einer anderen Lage als im zyklischen Anion XXX. Hat sie beim O-Isomeren einen längeren oder schwierigeren Weg zurückzulegen als beim N-Isomeren? Liegt hier die Erklärung für den langsameren Verlauf der Anionenbildung? Wir halten dies für wenig wahrscheinlich. Folgende Deutung erscheint plausibler: Der erste Reaktionsschritt muss beim O- wie beim N-Isomeren in einer Ionisierung zu einem primären Anion XXXI bzw. XXVI bestehen. Die Konzentration an primärem Anion ist offensichtlich massgebend für die Tautomerisierungs-Geschwindigkeit nach XXX. Diese Konzentration ist bei gegebener Basizität des Mediums beim O-Isomeren (Neutral-körper) sicher kleiner als beim N-Isomeren (Phenol); sie ist ferner in relativ unpolarem Methylenchlorid beim O-Isomeren wie beim N-Isomeren kleiner als im wässrigen Milieu. Ebenso dürfte die Tautomerisierungs-Geschwindigkeit in Wasser jene in Methylenchlorid übertreffen.

1) Vgl. Formelschema Seite 30.

2) A.W. Titherley, J.Chem.Soc. 1910, 208 und 209. Vgl. auch V. Loucka und C. Rögel, Ber.deutsch.Chem.Ges. 59, 761 (1926).

3) Vgl. Fig. 18 Seite 33.

So erscheint es verständlich, dass man in Fall der Anionenbildung aus O-Acetyl-salicylsäure-amid in Methylencchlorid mit der Reaktionsgeschwindigkeit in einen Bereich gerät, wo sie klein genug ist, um messbar zu werden (vgl. Fig. 18).

Man mag sich fragen, worin die Ursache für die Tautomerisierung von XXVI bzw. XXXI nach XXX bestehe. Die Antwort auf diese Frage ergibt sich unserer Meinung nach aus einem Vergleich von pK-Werten. Titriert man die Lösung von XXX in einem Äquivalent Natronlauge mit Säure, so misst man bei Halbtitration ein pK von 6,6. Dies bedeutet, dass der pK-Wert vom 2-Methyl-2-Hydroxy-3,4-dihydro-1,3,2-benzoxazin-on(4) (XXV) höchstens 6,6 beträgt. Wahrscheinlich liegt er tiefer, weil das Benzoxazinon als konjugate Säure von XXX unbeständig ist und während der Titration zu der schwächeren Säure N-Acetyl-salicylsäure-amid tautomerisiert. Wir kennen die Dissoziationskonstante des phenolischen Hydroxyls von N-Acetyl-salicylsäure-amid nicht. Ein Vergleich mit den pK-Werten in der untenstehenden Tabelle 4 lässt vermuten, dass er über 6,6 liegt.

Tabelle 4.

pK-Werte von Phenol und Salicylsäure-Derivaten ¹⁾

Verbindung	pK-Wert
Phenol	9,9
Salicylsäure-amid	8,6
Salicylsäure-methylamid	-
Salicylsäure-dimethylamid	9,1
N-Acetyl-salicylsäure-amid	6,6
O-Acetyl-salicylsäure-amid	6,6
N-Benzoyl-salicylsäure-amid	7,7
O-Benzoyl-salicylsäure-amid	7,7

Der pK-Wert von O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ionisierung der Amid-Gruppe) muss viel höher liegen. So ergibt sich denn durch Tautomerisierung von XXVI und XXXI zu XXX eine thermo-dynamische Stabilisierung. Der Energiegewinn ist gross genug, um den Bedarf

1) Gemessen von Herrn Dr. R. Jeber.

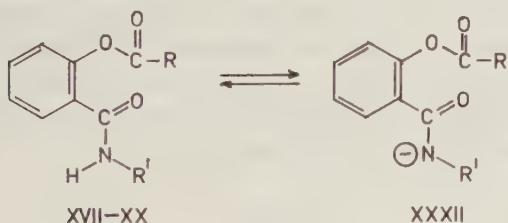
an Ionisierungsarbeit bei der Ablösung eines Protons aus der Amid-Gruppe von O-Acetyl-salicylsäure-amid zu decken.

Die aus dem soeben diskutierten Grunde erfolgende Umwandlung von O- bzw. N-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia bzw. IIa) in das zyklische Anion XXX erklärt zwanglos die überraschende Beständigkeit dieser Verbindungen, insbesondere des O-Isomeren gegenüber der verseifenden Wirkung von wässrigen Alkalien. Im Vergleich zum O- und N-Isomeren besitzt das zyklische Anion XXX keine Ester- oder Amidbindung mehr, die leicht hydrolytisch angegriffen wird. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die in Tab. 5, Seite 54 enthaltenen Hydrolyse-Ergebnisse, die sich bei Versuchen über die baseninduzierte Acylwanderung nebenbei ergeben haben.

Wir können das vorliegende Kapitel nicht abschliessen, ohne die zwei Sonderfälle zu diskutieren, auf die wir unter den in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen gestossen sind : N-(N,N'-Diäthylaminoacetyl)-salicylsäure-amid (IIh) und N-(Piperidinoacetyl)-salicylsäure-amid (XVIe) liefern gelbe Anionen, welche im Ultraviolett "korrekt" absorbieren. Im Infrarot dagegen die beiden Carbonyl-Doppelbanden des neutralen Moleküls beibehalten (vgl. Tabellen 2 und 3, Seite 26 und 45). Hier bilden sich offensichtlich keine zyklischen Anionen, sondern eher Strukturen vom Typus XXVI. Man ist versucht, an eine sterische Ursache zu denken. Dem steht indessen die Beobachtung entgegen, dass das N-(Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid (XVIId) mit ebenfalls zwei Substituenten am Aminostickstoff ein normales gelbes Anion liefert (vgl. Tab. 3). Ein anderer Unterschied der Diäthylamino- und der Piperidino-Verbindung gegenüber den übrigen, von uns untersuchten Verbindungen liegt in der Basizität der ersteren. Sie mag im Anion zu einer anderen Ladungsverteilung und damit zu einer anderen Struktur führen. Vorläufig haben wir diesen Ausnahmefall als solchen zu akzeptieren.

VIII. UEBER DIE ANIONEN DER ACYL-SALICYLSÄURE-ALKYLAMIDE.

Sämtliche Acyl-salicylsäure-alkylamide (XVII, XVIII, XIX, XX), die wir bisher in Händen hatten, sind O-Isomere (vgl. Kapitel IV). Formelmässig handelt es sich um Neutralstoffe. Sie sind in Wasser unlöslich, bilden aber mit wässriger Natronlauge wasserlösliche, gelbgefärbte Salze. Sofortiges Ansäuern der alkalischen Lösung fällt die Amide wieder aus ¹⁾. Somit sind die O-Acyl-salicylsäure-alkylamide als Pseudosäuren ²⁾ zu betrachten. Die Anionenbildung aus diesen Stoffen muss wie im Falle von O-Acetyl-salicylsäure-amid über eine Ionisierung der Amidgruppe erfolgen :



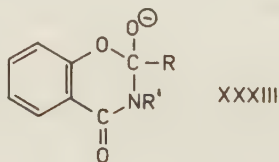
Die Acidität der Amidgruppe ist gering und daher ist die Konzentration des primären Anions XXXII in Medien wie 2-n Pyridin/Wasser oder 1-m Triäthylamin/Methylenchlorid sehr klein. Als Anion einer Pseudosäure kann XXXII wie XXXI in ein stabileres Tautomeres übergehen. Es ist jedoch spektroskopisch in Triäthylamin/Methylenchlorid-Lösung kein Hinweis hierfür zu finden (Lösungen farblos; IR); die Konzentration an XXXII ist offenbar klein. In Pyridin/Wasser ist die Messung infolge von allmählicher Hydrolyse unsicher. In wässriger Lauge bildet sich das tautomere Anion (vgl. unten), es erfolgt aber fast sofortige hydrolytische Abspaltung des Acylrestes.

1) Vgl. Tabelle 5, Seite 54.

2) A. Hantzsch, Ber.Deutsch.Chem.Ges. 32, 575, 3066 (1888);
38, 998, (1905).

Zum Beispiel wird das O-Acetyl-salicylsäure-methylamid innert 5-10 Sekunden durch 2 Äquivalente eiskalte 0,1-n Natronlauge zu 70% verseift. Beim Auflösen in Lauge tritt die eingangs erwähnte gelbe Farbe (tautomeres Anion) auf, um alsbald - nach beendeter Verseifung - wieder zu verschwinden ¹⁾. Löst man in 2 Äquivalenten 0,5-n Kalium-tert.-butylat/tert. Butanol, so bleibt die gelbe Farbe bestehen. Wird nach einer halben Stunde mit aetherischer Salzsäure angesäuert, so lassen sich neben Salicylsäure-methylamid 70% unverändertes Ausgangsmaterial erfassen. Als weiteres Reaktionsprodukt erscheint tert.-Butylacetat (Geruch). Der gaschromatographische Nachweis dieser Verbindung konnte bisher noch nicht eindeutig erbracht werden.

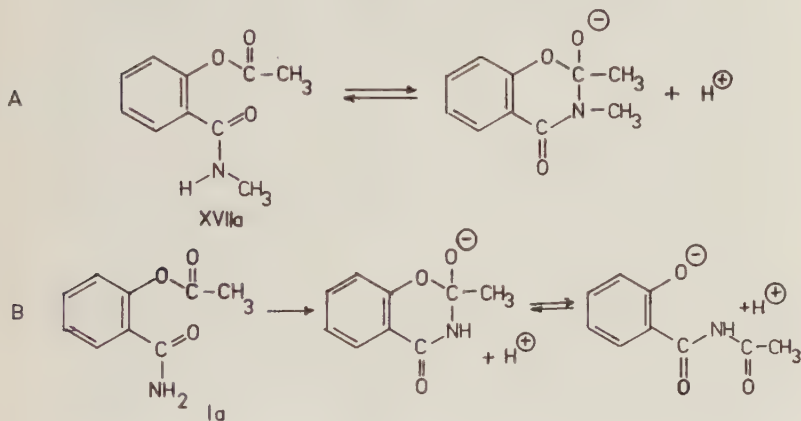
Die gelbe Farbe von Lösungen in tert. Butylat/tert. Butanol tritt bei allen von uns bearbeiteten O-Acyl-salicylsäure-alkylamiden (XVII-XX) auf. Aus apparativen Gründen haben wir keine UV-Spektren dieser gelben Lösungen aufnehmen können. Die Vermutung liegt nahe, dass auch hier cyclische Anionen entstehen. Wir formulieren sie nach XXXIII.



Im Hinblick auf die Ähnlichkeit bei der Anionenbildung ist es auffallend, dass O-Acetyl-salicylsäure-methylamid soviel alkaliempfindlicher als O-Acetyl-salicylsäure-amid ist. Andererseits ist die Beständigkeit gegen tert. Butylat ungefähr dieselbe (vgl. Tab. 5, Seite 54). Die Beobachtungen werden verständlich, wenn man die Formelbilder A und B betrachtet. Der

1) Eine Angabe über eine ähnliche Reaktionsweise von O-Benzoyl-salicylsäure-methylamid in wässrigem Ammoniak findet sich bei J. Lac Connan und L.B. Marples, J.Chem.Soc. 1907, 193.

Uebergang des alkalilabilen Phenylesters in alkalistabilere Formen ist im Falle des O-Acetyl-salicylsäure-methylamids reversibel; daher dessen rasche Hydrolyse in wässriger Lauge ! Tert. Butylat ist dagegen eine so starke Base, dass die Anionenbildung auch beim O-Acetyl-salicylsäure-methylamid praktisch vollständig wird. Die Alkoholyse erfolgt deshalb bei beiden Substanzen unter ähnlichen Bedingungen.



XVIIa kann offensichtlich in geringerem Masse nach der Seite des zyklischen Anions ausweichen als Ia und wird deshalb rascher abgebaut.

Diese geschilderten Verhältnisse scheinen wenig davon abzuhängen, ob der Alkylsubstituent am Stickstoff einen negativen oder positiven I-Effekt besitzt : Die Tendenz zur Anionenbildung ist bei O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid (XVIIb) und O-(Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-methylester (XVIII) ungefähr gleich gering (IR-Spektren der farblosen Lösungen in Triäthylamin.)

Man mag hier die Frage aufwerfen, ob die Acidität der primären Amidgruppe im O-Acetyl-salicylsäure-amid grösser sei. Es steht ja fest, dass dieses in 2-n Pyridin/Wasser momentan

zyklisches Anion bildet. Die Frage ist in diesem Zusammenhang falsch gestellt ! O-Acetyl-salicylsäure-methylamid (XVIIa) ist eine Pseudosäure und stellt als solche mit ihrem Anion XXXII, dem zyklischen Anion XXVIII und dessen konjugater Säure (Aci-Form von O-Acetyl-salicylsäure-methylamid) in einem Gleichgewicht. Die Umwandlung von O-Acetyl-salicylsäure-methylamid in die anionischen Formen wird also immer unvollständig sein. Im Gegensatz dazu ist der Uebergang von O-Acetyl-salicylsäure-amid in das zyklische Anion XXX und die damit im Gleichgewicht befindlichen Anionen XXVI und deren konjugate Säure (N-Acetyl-salicylsäure-amid) irreversibel und vollständig, sobald die Bedingungen für eine schwache Ionisierung der Amidgruppe gegeben sind (vgl. Formelbilder A und B). Die pH-Abhängigkeit der Konzentration des zyklischen Anions XXX hängt nicht von der Acidität des O-Acetyl-salicylsäure-amides, sondern der Acidität des N-Acetyl-salicylsäure-amides ab. Letzteres (Phenol !) ist natürlich stärker sauer als das O-Acetyl-salicylsäure-amid (Neutralstoff). So erklärt sich zwanglos, dass O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia) im Unterschied zu O-Acetyl-salicylsäure-methylamid (XVIIa) schon in schwach basischen Medien (Pyridin/Wasser, Triäthylamin/Methylenchlorid) ein gelbes Anion bildet.

IX. VERSUCHE ZUR ACYLWANDERUNG BEI O-ACETYL-SALICYLSÄURE-METHYLAMID, O-BENZOYL-SALICYLSÄURE-METHYLAMID UND N-ACYL-SALICYLSÄURE-AMIDEN MIT ELEKTRONEGATIV SUBSTITUIERTEN ACYLRÄSTEN.

A. O-Acetyl-salicylsäure-methylamid und O-Benzoyl-salicylsäure-methylamid.

Schon Mac Connan ¹⁾ berichtet, dass O-Benzoyl-salicylsäure-methylamid aus seiner Lösung im wässrigen Ammoniak unverändert zurückgewonnen werden kann, wenn die Lösung angesäuert wird, solange sie ihre gelbe Farbe aufweist. Wir haben dieses Experiment mit O-Acetyl-salicylsäure-methylamid (XVIIa) unter Verwendung von 2 Äquivalenten eiskalter 0,1-n wässriger Natronlauge wiederholt und die nach dem Ansäuern anfallenden Reaktionsprodukte präparativ sowie papierchromatographisch untersucht. Das Ergebnis findet sich in Tab. 5, Seite 54. An dieser Stelle sei nur erwähnt, dass keine Anzeichen für die Bildung eines N-Isomeren aufgefunden werden konnten. Dies ist bemerkenswert, weil die Bedingungen für die Acylwanderung in diesem Falle, wo zyklisches Anion auftritt und dessen konjugate Säure sich nach O oder N stabilisieren kann, wohl optimal sind. Auch die papierchromatographische Untersuchung der Schmelzversuche ergab keine Anhaltspunkte für eine Acylwanderung, wie sie unvermeidlich bei O-Acetyl-salicylsäure-amid eintritt; es findet nicht einmal Zersetzung statt.

Offenbar sind die O-Acyl-salicylsäure-alkylamide thermodynamisch stabiler als die N-Isomeren. Aus der Modellbetrachtung hätte man eher das Gegenteil gefolgert: Ungehinderte Koplanarität ist in beiden Fällen nicht zu verwirklichen; Die N-Isomeren lassen sich im Modell aber leichter zusammensetzen als die O-Isomeren.

1) J. Mac Connan und M.E. Marples, J.chem.Soc. 1907, 193.

T a b e l l e 5

Acylwanderungs-Versuche mit Salicylsäure-amid-Derivaten 1).

Ausgangs- material Versuchs- bedingungen	O-Acetyl- sal'amid (Ia)	O-Benzoyl- sal'amid (Ib)	O-(Cyclohexyl- ylacetyl)- sal'amid (Ic) b)	N-(Chlor- acetyl)- sal'amid (Ile)	N-(Azido- acetyl)- sal'amid (XVla)	N-(p-Nitro- benzoyl)- sal'amid ^c (XVIf)	N-(Obzo- glycyl)- sal'amid (XVIfb)	N-(Obzo- sarcosyl)- sal'amid (XVId)	O-Acetyl- salicyl- methyramid (XVIIa)
O, l-n NaOH (5-10 sec)	100% N +	100% N +	100% N +	91% N 9% Hd)	97% N 3% H	100% N	100% N	100% N	30% C 70% H
O, l-n NaOH (30 Min)	97% N 3% H +	100% N +	100% N +	15% N 85% Hd)	30% N 70% H	100% N		100% H	
O, 67-n Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂ (30 Min)	100% N ^{re} +	2% O 98% N +	60% O 40% N c)	100% N -	100% N	100% N		100% O f)	
O, 33-n K-t-Butylat in tert. BuOH (5 Min)	70% N 30% U +								65% O 70% U
Schmelzen	10-20% O 80-90% N +	100% N +	100% N +	15% N 85% T	83% N 17% T	100% N	95% N 5% T	100% N	100% O

1) Vgl. Experimenteller Teil Seite 87

Erklärungen und Ergänzungen zu Tabelle 5 :

- + = Acylwanderung
 - = keine Acylwanderung
 - O = O-Isomeres
 - N = N-Isomeres
 - H = Hydrolyse (Papierchrom. Nachweis von Salicylsäure-amid resp. -methylanid)
 - T = Thermische Zersetzung (Papierchrom. Nachweis von Salicylamid)
 - U = Umesterung (Papierchrom. Nachweis von Salicylsäure-amid resp. -methylanid; zurückzuführen auf Umesterung mit tert.-Butanol).
- a) Nach 1 Min. angesäuert : 90% O und 10% N; vgl. dazu Fig. 18 Seite 33.
- b) Das O- und das N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid besitzen in Formamid/Chloroform den gleichen Rf-Wert. Um die beiden Isomeren in Reaktionsgemisch nebeneinander nachweisen zu können, unterwirft man dieses einer Schwefelsäure-Behandlung; Während das N-Isomere in konz. Schwefelsäure beständig ist, zerfällt das O-Isomere in seine Komponenten (vgl. Experimenteller Teil Seite 92)
- c) Nach 1 Std. angesäuert : 32% O und 68% N.
- d) Nach 24 Std. angesäuert : 4% O und 96% N.
- e) Hierbei erhält man die Molekülverbindung Salicylsäure-amid...dichloressigsäure; vgl. Seite 92.
- e) In den Versuchen mit N-(p-Nitro-benzoyl)-salicylsäure-amid wird in Dimethyl-Formamid vorgelöst. Die Aufarbeitung wird dahin abgeändert, dass nach den Ansäuern der Rückstand abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet wird. - Löst man in Parallelversuchen mit O-Acetyl-salicylsäure-2-5-amid ebenfalls in Dimethyl-formamid vor, so tritt immer zu 100% Acylwanderung ein ! Alle basischen Lösungen dieser Versuchsreihe sind gelb gefärbt, ausgenommen die Lösung von O-Acetyl-salicylsäure-amid in Et_3N/CH_2Cl_2 .
- f)

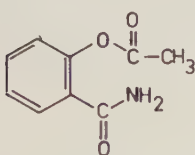
B. N-Acyl-salicylsäure-amide mit elektronegativ substituiertem Acylrest.

Alle unsere Versuche, die N-Acyl-Derivate mit elektronegativ substituiertem Acylrest in die entsprechenden O-Isomeren umzuwandeln, blieben erfolglos. In Gegenwart von Base bilden sich zwar sofort gelbe zyklische Anionen ¹⁾. Ansäuern solcher Lösungen liefert aber präparativ wie papierchromatographisch nur Ausgangsmaterial und Spaltprodukte (vgl. Tab. 5). Das Ausmass der Hydrolyse nimmt in der Reihe CbzO-sarcosyl-, CbzO-glycyl-, Azidoacetyl-, Chloracetyl-salicylsäure-amid zu. Dies entspricht der Erwartung. Es sei daran erinnert, dass die Verseifung in der Reihe CbzO-sarcosyl-, Acetyl-, Cyclohexylacetyl- und Benzoyl-salicylsäure-amid weiter abnimmt (vgl. Tab. 5).

Schmelzversuche (vgl. Tab. 5) ergaben entweder weitgehende oder teilweise Zersetzung, in keinem Falle auch nur die Spur eines O-Isomeren (Papierchromatogramm). Zur Deutung dieses Ergebnisses greifen wir auf die Acylwanderungsbefunde bei Benzoyl-, Acetyl- und Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid zurück. Dort zeigte es sich, dass die N-Formen bei Zimmertemperatur wahrscheinlich die stabileren sind. Die Existenz der O-Isomeren scheint weniger einer geringeren Umwandlungstendenz, als einer geringen Umwandlungsgeschwindigkeit zuzuschreiben sein. Erreichen die O-Isomeren unter dem Einfluss von Basen den anionischen zyklischen Zustand, so kehren sie nicht mehr in die O-Form zurück. Es ist unter diesen Umständen nicht einzusehen, weshalb die Anionen aus Chloracetyl-, Azidoacetyl-, CbzO-glycyl- und CbzO-sarcosyl-salicylsäure-amid beim Ansäuern O-Isomeres ergeben sollten. Thermisch mag vorübergehend eine O-Form entstehen. O-Formen bilden sich primär wohl ohne Zweifel auch bei der Herstellung dieser Acyl-salicylsäure-amide aus Salicylsäure-amid und Acyl-chlorid in Pyridin bei -15°. Wie aber diese Acylreste in viel höherem Masse als Acetyl-Cyclohexylacetyl- und Benzoyl der hydrolytischen Abspaltung anheim

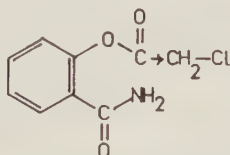
- 1) Ausnahmen : N-(N'-N'-Diaethyl-amido-acetyl)-salicylsäure-amid (IIh) und N-Piperidino-acetyl-salicylsäure-amid (XVIe) bilden nur gelbe nicht zyklische Anionen; vgl. Tab. 3, Seite 45.

fallen (vgl. Seite 56), so reagieren sie auch in stärkerem Masse auf den Angriff des Amid-Stickstoffes, wenn sie sich am phenolischen Sauerstoff des Salicylsäure-amids befinden. Der Unterschied zwischen O-Acetyl-salicylsäure-amid (Ia) und beispielsweise O-Chloracetyl-salicylsäure-amid (IIe) besteht im wesentlichen darin, dass letzteres sich schneller als



Ia

Angriff N → C=O
Aktivierungsenergie $E_1 >$



IIe

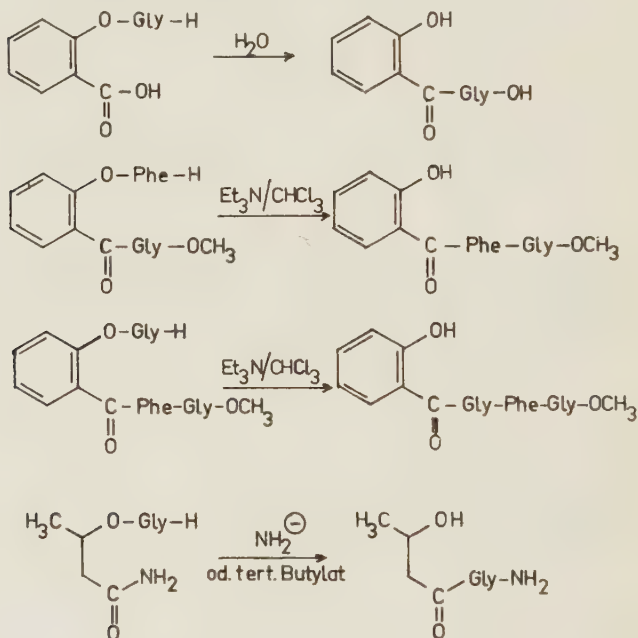
Angriff N → C=O
Aktivierungsenergie E_2

ersteres in das N-Isomere umwandelt. Die Geschwindigkeit ist bei Zimmertemperatur und ohne Katalysator so gross, dass das O-Isomere nicht fassbar ist.¹⁾

1) Vgl. dazu R. Granger und M. Corbier, Trav.soc.pharm. Montpellier 11, 32 (1951).

X. BEZIEHUNGEN VON ACYLWANDERUNG UND ANIONENBILDUNG VON
ACYL-SALICYLSÄURE-ALDEN ZUM MECHANISMUS DER AMINO-
ACYL-EINLAGERUNG.

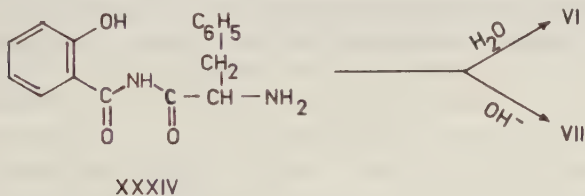
Die Amino-Acyl-Einlagerung ("AAE") ist eine Umlagerungsreaktion, die ursprünglich in der Salicylsäure-Reihe entdeckt worden ist und später in die aliphatische Reihe übertragen wurde ¹⁾. An Stelle einer Definition verweisen wir auf die nachstehenden Formelbilder :



1) M. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider und U. Beglinger, *Helv.* **40**, 1497 (1957).

Einige Varianten dieser Umlagerungs-Reaktion finden sich ferner bei E. Brenner und P. Quitt ¹⁾.

Wie man aus den Formeln erkennt, handelt es sich um eine Umlagerungs-Reaktion von aminoacylierten Hydroxysäuren oder Hydroxysäure-amiden. Es wurde auch gefunden, dass aus dem Perchlorat von N-Phenylalanyl-salicylsäure-amid (XXXIV) in Gegenwart von Base (Bicarbonat, Soda oder Natronlauge) das Salicoyl-phenylalanin-amid (VII), in rein wässriger Lösung dagegen das 2-(2'-Hydroxy)-4-benzyl-imidazol-5) (VI) entsteht ²⁾. Schliesslich wird im experimentellen Teil



der vorliegenden Arbeit die Umlagerung von O-Glycyl-salicylsäure-methylamid in Salicoyl-glycin-methylamid und von N-sarcosyl-salicylsäure-amid in Salicoyl-sarcosinamid beschrieben; als Katalysator dient $\text{Et}_3\text{N}/\text{CHCl}_3$ und wässrige Natronlauge, wobei in Lauge infolge Verseifung teilweise Salicoyl-glycin und Salicoyl-sarcosin erhalten wird. ³⁾

Im Folgenden sei diskutiert, welche Schlüsse sich in bezug auf die AAE vom Standpunkt unserer jetzigen Kenntnisse über die Acyl-salicylsäure-amide ziehen lassen.

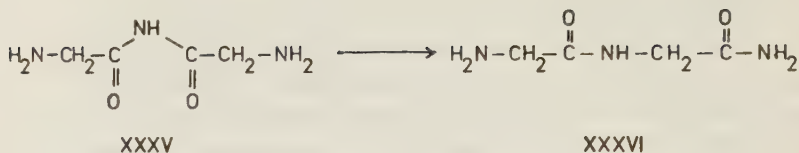
Wieland hat Beispiele dafür beigebracht, dass Diacyl-imide, wie zum Beispiel Diglycyl-imid (XXXV) durch Umlagerung in Dipeptid-amide wie Glycyl-glycin-amid (XXXVI) übergehen

1) E. Brenner und P. Quitt, *Chimia*, 11, 342 (1957)

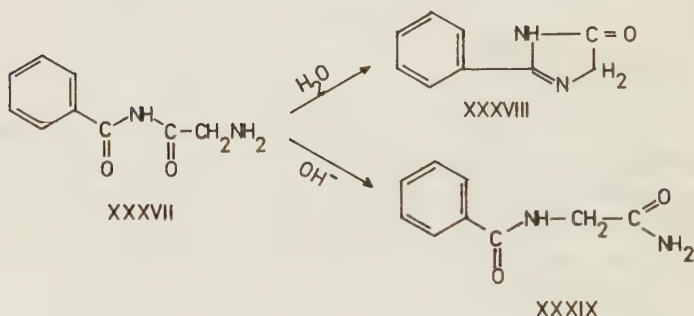
2) E. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider und U. Beglinger, *Helv.* 40, 1498 (1957).

3) vgl. dazu E. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider und U. Beglinger, *Helv.* 40, 1507 (1957).

können. 1)



Analog lagert sich N-Glycyl-benzamid (XXXVII) nach Versuchen, welche J.P. Zimmermann ²⁾ in unserem Laboratorium durchgeführt hat, in Gegenwart von Base in Hippuryl-amid (XXXIX) um; in Wasser entsteht das 2-Phenyl-imidazolon-(5) (XXXVIII). Es liegt nahe, die oben erwähnte Umlagerung von N-Phenylalanyl-salicylsäure-amid (XXXIV) in Salicoyl-phenylalanin-amid oder Imidazolon



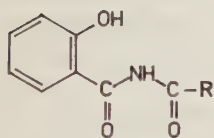
und die AAE überhaupt in Parallele zu den Ergebnissen von Zimmermann und Wieland zu bringen. Wie das Phenylalanyl-Derivat verhält sich übrigens auch das N-Glycyl-salicylsäure-amid (XLa). Dabei fällt einzig auf, dass die Umlagerung in der Salicylsäure-Reihe in Richtung auf die offenkettigen Amide sauberer verlaufen. Bei N-Glycyl-benzamid (XXXVII) entsteht auch in stark alkalischer Lösung immer ein wenig Imidazolon

1) Th. Wieland, H.U. Lang und D. Liebsch, Liebigs Ann.Chem. 597, 227 (1955).

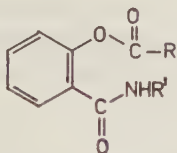
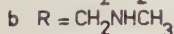
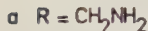
2) J.P. Zimmermann, unveröffentlicht.

neben dem Hauptprodukt Hippuryl-amid (XXXIX). Dieser geringfügige Unterschied kann indessen nicht als Beweis für einen verschiedenartigen Reaktionsverlauf bei Benzoyl- und Salicyl-Derivaten gewertet werden.

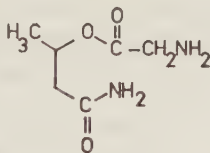
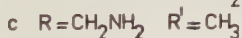
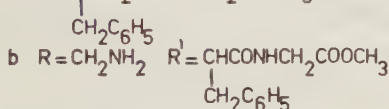
Nun bilden sich aber, wie in dieser Arbeit gezeigt worden ist, sämtliche Acyl-salicylsäure-amide und Acyl-salicylsäure-alkylamide gelbe Anionen, wenn sie in alkalische Lösungen eingebracht werden. Mit zwei Ausnahmen (vgl. Seite 48) besitzen diese gelben Anionen sehr wahrscheinlich eine zyklische Struktur. Es ist vorläufig nicht beweisbar, aber keineswegs ausgeschlossen, dass auch die Verbindungen O-Phenylalanyl-salicyl-glycin-methylester (XLIa), O-Glycyl-salicyl-phenylalanyl-glycin-methylester (XLIb), O-Glycyl-salicylsäure-methylamid (XLIc), N-Sarcosyl-salicylsäure-amid (XLb) und O-Glycyl- β -oxybuttersäure-amid (XLII) in alkalischen Lösungen, in welchen die Umlagerung erfolgt, zuerst zyklische Anionen bilden. Unten werden Gründe beigebracht, die dies sogar als wahrscheinlich erscheinen lassen. An dieser Stelle seien zunächst die vermutlichen Konsequenzen einer derartigen Anionenbildung besprochen.



XL



XLI



XLII

Konstruiert man das Modell des zyklischen Anions, welches aus N-Glycyl-salicylsäure-amid (XLa) entstehen müsste, mit Hilfe von Briegleb-Stuart-Kalotten, so entsteht ein starres Gebilde, bei dem sich einzig der Amino-Stickstoff infolge freier Drehbarkeit um die C-C - Bindung der Seitenkette auf einer Kreisbahn

bewegen kann. Figur 23 stellt eine perspektivische Ansicht der diesem Modell entsprechenden Atomschwerpunkte dar. Anionen dieser Art mit Seitenketten wie Methyl-, Cyclohexylmethyl-, Chlormethyl-, Azidomethyl-, Cbz- α -amino-methyl- oder Phenyl sind beständig

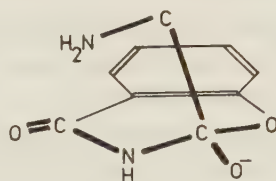
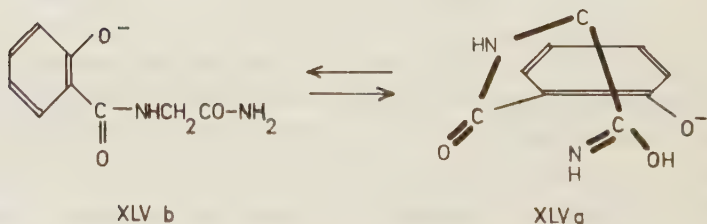
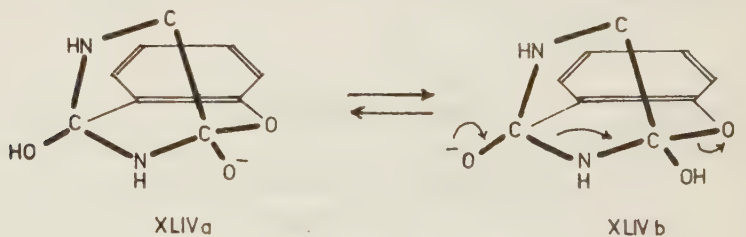


Fig. 23 = XLIII

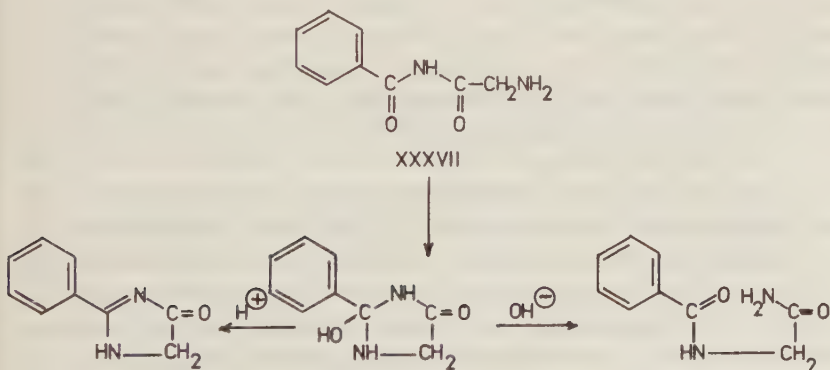
genug, um sich bequem spektroskopisch erfassen zu lassen. Dies ist in Kapitel VI und VII dieser Arbeit dargelegt worden. Bei einem Substituenten -NH_2 in der Seitenkette tritt nun aber ein neues Element auf. Die NH_2 -Gruppe gerät auf ihrer Kreisbahn immer wieder in nächste Nachbarschaft zum Salicylsäure-Carbonyl. Ein Angriff auf das letztere wird unausweichlich und damit entsteht aus dem zyklischen Anion nach Figur 23 ein bizyklisches Anion nach XLIVa, das durch Prototropie mit XLIVb im Gleichgewicht steht. XLIVb kann seinerseits durch eine einfache Ladungsverschiebung zum Anion des Umlagerungsproduktes Salicyl-glycinamid XLVb stabilisieren. Die Bildungstendenz von XLIVa aus XLIII und die Zerfallstendenz von XLIVb nach XLVb, bzw. XLVb



dürfte so gross sein, dass bereits eine kleine Konzentration an zyklischem Anion XLIII einen raschen Verlauf der Umlagerung gewährleistet. Damit steht dieser Reaktionsweg auch den O-Aminoacyl-salicylsäure-alkylamiden offen, welche trotz ihrer kleinen Tendenz zur Anionenbildung - sofern unsere Befunde an O-Acetyl- und O-(Cbzo-aminoacyl)-Derivaten sich auf diesen Fall übertragen lassen - nicht nachweisbar N-Isomere bilden können.

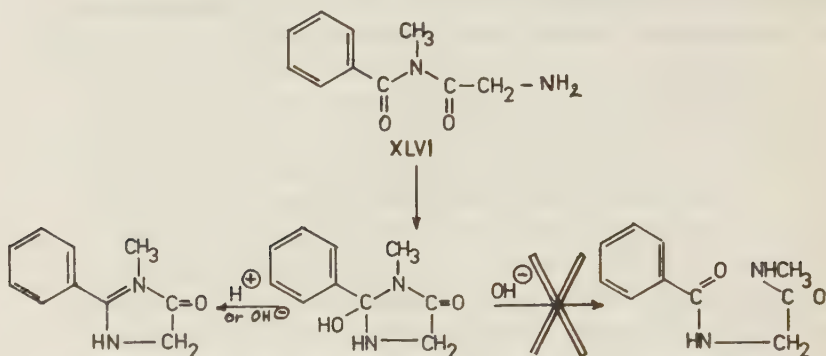
Dieser auf der Basis der Anionenbildung entwickelten Hypothese über den Reaktionsverlauf steht nun grundsätzlich die eingangs erwähnte Möglichkeit gegenüber, dass die Umwandlung eben doch über Spuren von N-Aminoacyl-salicylsäure-amide und -alkylamide erfolgt. Ihre Konzentration könnte so klein bleiben, dass sie sich dem direkten Nachweis entziehen. Eine Entscheidung lässt sich nur auf Grund weiterer Daten treffen.

Betrachten wir in diesem Zusammenhang nochmals die Reaktionsweise von N-Glycyl-benzamid (XXXVII). Die Umsetzungen dieser Substanz sind in den untenstehenden Formeln dargestellt :



Völlig gleichartig lassen sich Bildung von Imidazolone und offenkettigem Amid aus N-Glycyl-, bzw. N-Phenylalanyl-salicylsäure-amid (XXXIV) deuten. Behandelt man jedoch das N-Glycyl-benzoesäure-methylamid (XLVI) auf die gleiche Art, so entsteht

in Säure wie in Lauge nur noch Imidazolon ¹⁾ :



Wenn O-Glycyl-salicylsäure-methylamid (XLIc) in Gegenwart von Alkali zu N-Glycyl-salicylsäure-methylamid isomerisieren würde, so wäre wohl auch hier ausschliesslich Imidazolonbildung zu erwarten. Das Experiment liefert aber kein Imidazolon, sondern nur offenkettiges Amid. Imidazolon entsteht erst, wenn man sauer arbeitet. Die Tendenz zur Imidazolonbildung nimmt aber ab, wenn man zu O-Phenylalanyl-salicyl-glycin-methylester (XLIa) übergeht, um dann beim O-Glycyl-salicyl-phenylalanyl-glycin-methylester (XLIb) schliesslich zu verschwinden; gleichzeitig bleibt aber die Fähigkeit zur AAE erhalten ²⁾.

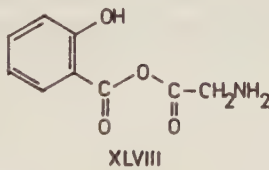
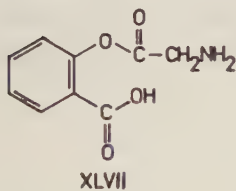
Wie wir in einem vorangehenden Kapitel gezeigt haben, bilden Acyl-salicylsäure-alkylamide keine nachweisbaren Mengen von N-Isomeren, wenn man sie den Bedingungen für die Acylwanderung unterwirft. Sie bilden aber mit Basen gelbe Anionen. Wir halten es für wahrscheinlich, dass die Fähigkeit zur AAE erhalten bleibt, weil diese über das zyklische Anion erfolgt, und dass die Fähigkeit zur Imidazolonbildung aus O-Aminoacyl-salicylsäure-alkylamiden bei zunehmender Masse der N-Alkylreste verloren geht, weil sie an die intermediäre Bildung eines N-Isomeren gebunden ist. Danach wäre die Bildung von N-Glycyl-salicylsäure-methylamid, N-Phenylalanyl-salicyl-glycin-methylester und foglich auch von N-Acetyl-salicylsäure-methylamid,

1) J.P. Zimmermann, unveröffentlicht.

2) M. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider und U. Beglinger, *Helv.* **40**, 1498(57).

wenn auch nicht nachweisbar, so doch spurenweise möglich und die Acylwanderung vom O zum N erst beim O-Glycyl-salicyl-phenylalanyl-glycin-methylester (XLIIb) völlig auszuschliessen.

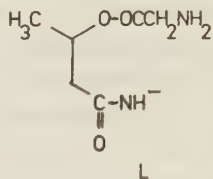
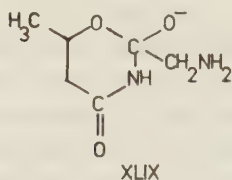
Wir kommen damit zum Ergebnis, es sei die AAE mit Ausnahme der Umsetzung von O-Aminoacyl-salicylsäure-amiden eine Folge der Anionenbildung von zyklischen Anionen in basischen Medien. Bei der genannten Ausnahme mag derselbe Mechanismus spielen; eine Umsetzung nach dem Schema der Umlagerung von N-Glycyl-benzamid (XXXVII) ist aber ebensowohl möglich. Die AAE bei O-Glycyl-salicylsäure (XLVII) erfolgt wahrscheinlich, wie Zimmermann ¹⁾ gezeigt hat, über ein Analoges unseres zyklischen Anions und nicht über ein gemischtes Anhydrid der Formel XLVIII.



Auf Grund obiger Ueberlegung und der Betrachtungen im Kapitel VII über die Erfordernisse der Anionenbildung bei O-Acyl-salicylsäure-alkylamiden wird es verständlich, wieso die AAE in der aliphatischen Reihe extreme Basizität des Mediums verlangt ($\text{NH}_2^\ominus$, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^\ominus$). Einzig unter diesen Bedingungen ist die Amidgruppe hinreichend ionisiert, um unter den in der aliphatischen Reihe sterisch viel ungünstigeren Voraussetzungen soviel zyklisches Anion XLIX zu erzeugen, dass die AAE mit endlicher Geschwindigkeit einsetzt. Es liegt mit anderen Worten das Gleichgewicht zwischen XLIX und L in der aliphatischen Reihe aus sterischen Gründen so viel stärker auf der Seite des offenkettigen Anions, dass erst eine hohe Konzentration an

1) M. Brenner und J.P. Zimmermann, Helv. 40, 1933 (1955).

offenkettigem Anion eine ausreichende Konzentration an zyklischen Anionen gewährleistet.



Wie die Ausführungen dieses Kapitels erweisen, ist das Studium der Acylwanderung und der Anionenbildung bei Acylsalicylsäure-amiden tatsächlich geeignet gewesen, den Verlauf der AAE dem Verständnis näher zu bringen. In Wirklichkeit wurde es erst auf dieser Basis möglich, die Bedingungen zur AAE in der aliphatischen Reihe aufzufinden.

Experimenteller Teil

I) SYNTHESEN VON SALICYLSÄURE-DERIVATEN.

A) Acyl-salicylsäure-amide, von denen das O- und das N-Isomere bekannt sind.

O-Acetyl-salicylsäure-amid 1)

N-Acetyl-salicylsäure-amid 1)

O-Benzoyl-salicylsäure-amid 1)

N-Benzoyl-salicylsäure-amid 1)

O-(Cyclohexylacetyl)-salicylsäure-amid.

Cyclohexylacetyl-chlorid : Man kocht 14,2 g (100mmol) Cyclohexylessigsäure mit 35,4 g (300mmol) Thionylchlorid zwei Stunden am Rückfluss und destilliert dann das überschüssige Thionylchlorid bei Normaldruck ab. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert; man erhält 12,53 g (79% d.Th.) Cyclohexylacetyl-chlorid vom Sdp. 77-78° bei 10 Torr.

O-(Cyclohexylacetyl)-salicylsäure-amid : Man löst 4,12 g (30 mmol) Salicylsäure-amid in 15 ml abs. Pyridin, kühlt auf -15° und tropft unter Rühren langsam 4,8 g (30 mmol) Cyclohexylacetyl-chlorid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran zu, so dass die Temperatur nie über 0° steigt. Man rührt bei dieser Temperatur eine halbe Stunde weiter und dampft dann im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 2-n HCl verrührt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum Exsikkator über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Man kristallisiert aus Essigester/Petrol-äther um und erhält 7,2 g (92% d.Th.) O-Cyclohexylacetyl - salicylsäure-amid in Balken vom Smp. 122°. Zur Analyse wird 15 Stunden bei 45° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N	Ber.	C 68,94	H 7,33	N 5,37%
(261,31)	Gef.	68,92	7,33	5,63%

1) Dargestellt nach J. Mac Coman und A.W. Titherley, J.chem. Soc. 1906, 1331-34.

N-(Cyclohexylacetyl)-salicylsäure-amid.

Man erhitzt 4,12 g (30 mMol) Salicylsäure-amid und 4,8 g (30 mMol) Cyclohexylacetyl-chlorid auf 120-130° bis zur Beendigung der Salzsäure-Entwicklung, dampft im Vakuum ein und bringt das verbleibende Öl durch Verrühren mit Wasser zur Kristallisation, filtriert ab, trocknet im Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 und kristallisiert aus Essigester/Petroläther um. Man erhält 2,4 g (31% d.Th.) N-(Cyclohexylacetyl)-salicylsäure-amid; Nadeln vom Smp. 132-133°. Zur Analyse wird 14 Stunden bei 45° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{15}H_{19}O_3N$	Ber. C 68,94	H 7,33	N 5,37%
(261,31)	Gef. 68,91	7,54	5,60%

B) Acyl-salicylsäure-amide, von denen bisher nur das N-Isomere isoliert worden ist.

N-Chloracetyl-salicylsäure-amid.

Diese Verbindung stellten wir auf drei verschiedenen Wegen dar :

1) Darstellung von O,N-Di(chloracetyl)-salicylsäure-amid und Aminolyse zu N-Chloracetyl-salicylsäure-amid ¹⁾ : Man suspendiert 8 g (58,5 mMol) Salicylsäure-amid in 18 g (149 mMol) Dimethylanilin, kühlt auf 0° und tropft unter Rühren langsam 16,5 g (149 mMol) Chloracetyl-chlorid zu. Man lässt die erstarrende Reaktionsmischung eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen, kühlt erneut auf 0° und verrührt mit 70 ml eiskalter 2-n Salzsäure. Man filtriert ab, wäscht mit 200 ml eiskaltem Wasser und trocknet über Nacht im Vakuum-Exsikkator über festem Kaliumhydroxyd. Durch einmaliges Umkristallisieren aus Chloroform erhält man 13 g (78% d.Th.) O,N-Di(chloracetyl)-salicylsäure-amid in farblosen Nadeln; Smp. 133-134°.

1) Vgl. dazu Seite 1 und 2.

Da die Angaben von F. Hahn und M. Loos mangelhaft sind, geben wir unsere Arbeitsvorschrift genau wieder.

Man löst 2,9 g (10 mmol) O,N-Di(chloracetyl)-salicylsäure-amid in 20 ml siedendem Alkohol und giesst die Lösung sofort in eine 65° warme Mischung von 100 ml Wasser und 5 ml 2-n Ammoniaklösung. Es tritt Gelbfärbung auf und schon nach einer Minute kristallisieren grosse, farblose Nadeln aus; die Lösung wird dabei neutral und farblos. Ausbeute : 1,77 g (83% d.Th.); Smp. 158-159°; positive, verzögerte Eisen(3)-chlorid-Reaktion.¹⁾ Zur Analyse wird aus Essigester/Petroläther umkristallisiert, mit viel Petroläther gewaschen und 14 Stunden bei 70° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C ₉ H ₈ O ₃ Cl	Ber.	C 50,60	H 3,78	Cl 16,60%
(213,62)	Gef.	50,66	4,05	16,72%

2. Direkte Chloracetylierung von Salicylsäure-amid : Man löst 1,37 g (10 mmol) Salicylsäure-amid in 20 ml abs. Pyridin, versetzt unter Rühren bei -15° tropfenweise mit 2,26 g (20 mmol) Chloracetyl-chlorid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran und rührt das Reaktionsgemisch eine halbe Stunde bei -10°. Dann dampft man das Pyridin bei 40° im Vakuum ab, verteilt die verbleibende dunkle, zähe Flüssigkeit zwischen 2-n Salzsäure und Essigester, trennt die Essigesterlösung ab, wäscht diese neutral, trocknet sie mit Natriumsulfat und verdampft im Vakuum zur Trockene. Man kristallisiert aus Essigester/Petroläther um, . Ausbeute : 635 mg (30% d.Th.); Smp. 157-59° (Nadeln); positive, verzögerte Eisen(3)-chlorid-Reaktion.¹⁾ Die Mischung mit dem aus O,N-Di(chloracetyl)-salicylsäure-amid hergestellten Präparat schmilzt ohne Depression.

-
- 1) N-Chloracetyl-salicylsäure-amid ist relativ stark sauer; es lässt sich unverändert mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonat aus Essigester extrahieren. Der Extrakt ist gelbfärbt und wird beim Ansäuern wieder farblos.

3. Schmelze von Salicylsäure-amid mit Chloracetyl-chlorid¹⁾

Man erwärmt ein Gemenge von 685 mg (5 mmol) Salicylsäure-amid und 565 mg (5 mmol) Chloracetylchlorid langsam. Bei einer Badtemperatur von 95° beginnt dieses unter starker Salzsäureentsicklung zu schmelzen und kristallisiert teilweise nach ca. 1 Min. Man belässt das Reaktionsgemisch weitere 5 Min. bei 95°, dampft dann im Vakuum bei 30-40° das verbliebene Chlorid ab und kristallisiert aus Essigester/Petroläther um. Man erhält 530 mg (50% d.Th.) farblose Nadeln; Smp. 158-159°; positive, verzögerte Eisen(3)-chlorid-Reaktion. Eine Mischung mit N-Chloracetyl-salicylsäure-amid, dargestellt nach 1) und 2) schmilzt ohne Depression.

N-(N',N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid-Hydrochlorid²⁾

Man suspendiert 213 mg (1 mmol) N-Chloracetyl-salicylsäure-amid in 3 ml trockenem Aceton, kühlt auf 0° und gibt auf einmal 146 mg (2 mmol) Diäthylamin zu; das N-Chloracetyl-salicylsäure-amid löst sich sofort, die Lösung wird dunkelgelb. Nach 14-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die Diäthylamin-Hydrochlorid-Abscheidung durch Zusatz von 3 ml abs. Aether vervollständigt. Man filtriert ab, wäscht gut mit Aether/Aceton (1:1) nach, säuert das Filtrat mit gesättigter alkoholischer Salzsäure an, filtriert das ausgefallene Hydrochlorid ab und kristallisiert aus Methanol/Aceton. Ausbeute 70%; Smp. 189-191° (Zers.); Eisen(3)-chlorid-Reaktion stark positiv. Zur Analyse wird 14 Stunden bei 50° und 0,001 Torr. getrocknet.

$C_{13}N_{19}O_3N_2Cl$	Ber.	C 54,44	H 6,68	O 16,74	N 9,76	Cl 12,36%
(286,75)	Gef.	54,59	6,82	16,90	9,87	12,51%

1) Vgl. R. Granger et al Compt. rend. 233, 578 (1951).

2) Vgl. Fussnote 1) Seite 68.

N-(N',N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid ¹⁾

Man suspendiert 87 mg (0,37 mmol) frischbereitetes Silberoxyd in 5 ml Wasser, gibt eine Lösung von 143 mg ($\frac{1}{2}$ mmol) N-(N',N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-Hydrochlorid in 3 ml Wasser zu, schüttelt kurz, filtriert ab, wäscht mit Wasser und Essigester, trennt den Essigester ab, wäscht diesen mit gesättigter Kochsalzlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Essigesters im Vakuum verbleiben 105 mg (90% d.Th.) Schaum. Man löst in Aceton, gibt ein gleiches Volumen Petroläther zu, kühlt, reibt und erhält so farblose Nadelbüschel; Smp. 146-147°; Eisen(3)-chlorid Reaktion positiv. Zur Analyse wird 7 Stunden bei 50° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{13}H_{18}O_3N_2$	Ber.	C 62,38	H 7,25	N 11,19%
(250,29)	Gef.	62,56	7,47	11,18%

N-(Piperidino-acetyl)-salicylsäure-amid-Hydrochlorid.

Man suspendiert 213 mg (1 mmol) N-Chloracetyl-salicylsäure-amid in 3 ml trockenem Aceton, kühlt auf 0° und gibt auf einmal 170 mg (0,2 ml) (2 mmol) Piperidin ²⁾ zu. Das Chloracetyl-salicylsäure-amid löst sich sofort, die Lösung wird gelb. Man lässt 14 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, vervollständigt dann die Piperidin-Hydrochlorid-Ausscheidung durch Zugabe von 3 ml abs. Aether, filtriert ab, wäscht mit Aceton/Aether 1:1 nach, säuert das Filtrat mit ätherischer Salzsäure an und kristallisiert das N-(Piperidino-acetyl)-salicylsäure-amid-HCl aus Methanol/Aceton um. Ausbeute 65% d.Th.; Smp. 214-217° (Zers.); Eisen(3)-chlorid-Reaktion positiv. Zur Analyse wird 16 Stunden bei 45° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{14}H_{19}O_3N_2Cl$	Ber.	C 56,28	H 6,41	N 9,38%
(298,76)		56,05	6,61	9,22%

1) Vgl. Fussnote 1) Seite 68.

2) Frisch destilliert über NaOH, Sdp. 105°.

N-Azidoacetyl-salicylsäure-amid.

Man löst 1,37 g (10 mmol) Salicylsäure-amid in 5 ml abs. Pyridin, kühlt auf -15° und tropft langsam eine Lösung von 2,2 ml (20 mmol) Azidoacetyl-chlorid ¹⁾ in 5 ml abs. Tetrahydrofuran zu. Man lässt dann die Reaktionsmischung, die sich dunkel gefärbt hat, 30 min. bei Zimmertemperatur stehen, dampft sie zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in Essigester und 2-n HCl auf, trennt die Salzsäure ab und extrahiert die Essigesterlösung kurz mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft den Essigester im Vakuum ab. Der dunkle Rückstand wird aus Essigester/wenig Petroläther kristallisiert; Ausbeute : 1,25 g (57% d.Th.); Smp. $151-153^{\circ}$ (Zers.), farblose Balken; positive, verzögerte Eisen(3)-chlorid-Reaktion. Zur Analyse wird 14 Stunden bei 20° und 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_9H_8O_3N_4$	Ber.	C 49,09	H 3,66	O 21,80	N 21,45%
(220,18)	Gef.	49,30	3,81	21,93	21,46%

N-(p-Nitrobenzoyl)-salicylsäure-amid.

Man löst 1,37 g (10 mmol) Salicylsäure-amid in 20 ml abs. Pyridin, kühlt auf 0° , tropft langsam eine Lösung von 1,9g(10 mmol) p-Nitrobenzoyl-chlorid in 20 ml abs. Tetrahydrofuran zu und rührt noch 3 Stunden bei dieser Temperatur weiter. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt und dann auf Eis gegossen. Man saugt den Niederschlag ab, trocknet und kristallisiert aus Dimethylformamid/Aether um. Ausbeute : 1,9 g (66% d.Th.); Smp. $223-24^{\circ}$ (farblose, kurze Nadeln). Zur Analyse wird 3 Stunden bei 100° und 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{14}H_{10}O_5N_2$	Ber.	N 9,79%
(286,24)	Gef.	10,04%

1) A. Bertho und J. Maier, Liebigs Ann.Chem. 498, 54 (1932). Nach unseren Erfahrungen wird Azidoessigsäure am besten nach M.O. Forster und H.E. Fierz, J.chem.Soc. 1908, 76 dargestellt.

- L-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-amid ¹⁾
N-Glycyl-salicylsäure-amid·Perchlorat ²⁾
N-(Cbzo-phenylalanyl)-salicylsäure-amid ¹⁾
N-(Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid

Man verfährt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift der Phosgenmethode ¹⁾. Man geht aus von 2,1 g (9,5 mmol) Cbzo-sarcosin ³⁾ und 1,1 g (8 mmol) Salicylsäure-amid und erhält nach üblicher Aufarbeitung 2,3 g (84% d.Th.) eines gelben Oels. Dieses zeichnet sich durch eine stark gehemmte Kristallisationsfähigkeit aus; erst nach vier Wochen langem Stehen bei Zimmertemperatur kristallisiert es teilweise. Man versetzt mit Essigester/Petroläther (1:1), filtriert ab und erhält 1,2 g farblose Rhomben, Smp. 128-129°. Die leichtflüchtigen Anteile der Mutterlauge müssen im Vakuum abgedampft werden und das verbleibende Öl weitere vier Wochen der Kristallisation überlassen werden. Man erhält so nochmals 670 mg O-(Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid; insgesamt also 1,87 g (68% d.Th.) Zur Analyse wird aus Essigester/Petroläther umkristallisiert und 24 Stunden bei 45° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{18}H_{18}O_5N_2$	Ber.	C 63,15	H 5,30	O 23,37%
(342,34)	Gef.	63,20	5,12	23,52%

N-Sarcosyl-salicylsäure-amid·Perchlorat.

Man löst 250 mg (0,72 mmol) O-(Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid in 20 ml abs. Eisessig, gibt 0,8 ml l-n HClO₄ in abs. Eisessig und 120 mg 10% Palladiumkohle ⁴⁾ zu und behandelt mit Wasserstoff bis CO₂-Entwicklung ausbleibt. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht mit wenig abs. Eisessig nach, wechselt die Vorlage und wäscht nun den Katalysator mit heissem Aceton aus. Die Acetonlösung wird im Vakuum eingedampft; zurück bleiben

- 1) M. Brenner, J.P. Zimmermann, P. Quitt, W. Schneider und A. Hartmann, Helv. 40, 604 (1957).
- 2) M. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider und U. Beglinger, Helv. 40, 1506 (57)
- 3) Durch Carbobenzoxylierung von Sarcosin dargestellt. Farbloses, zähes Öl vom Sdp. 0,03 161-163°. $C_{11}H_{13}O_4^N$ (223,22) N ber. 6,27%, gef. 6,40%
- 4) Org. Synthesis 26, 78 (1946)

215 mg (97% d.Th.) Perchlorat in farblosen Nadeln, die zur Analyse aus Aceton/abs. Aether umkristallisiert und 14 Stunden bei 45° und 0,01 Torr getrocknet werden. Smp. 196-198° (Zers.); Eisen(3)-chlorid-Reaktion positiv.

$C_{10}N_{13}O_7N_2Cl$	Ber.	C 38,90	H 4,24	N 9,08%
(308,67)	Gef.	38,98	4,34	9,19%

C) Acyl-salicylsäure-alkylamide, von denen bisher nur das O-Isomere isoliert worden ist.

O-Acetyl-salicylsäure-methylamid.

Man löst 755 mg (5 mmol) Salicylsäure-methylamid ¹⁾ in 5 ml abs. Pyridin, kühlt auf -15°, tropft unter Rühren langsam 0,36 ml (5 mmol) Acetylchlorid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran zu, sodass die Temperatur nie über 0° steigt. Man rührt bei dieser Temperatur $\frac{1}{2}$ Stunde weiter, dampft dann im Vakuum ein und arbeitet wie gewohnt auf Neutralkörper auf. Man kristallisiert aus Benzol/Petroläther um und erhält 285 mg (30% d.Th.) O-Acetyl-salicylsäure-methylamid in farblosen Balken; Smp. 94-95°. Zur Analyse wird 12 Stunden bei 20° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet.

$C_{16}H_{11}O_3N$	Ber.	C 62,16	H 5,74	O 24,85	N 7,25%
(193,20)	Gef.	61,98	5,78	25,10	7,27%

O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid.

Man suspendiert 2,505 g (12 mmol) Cbzo-Glycin ²⁾ in 30 ml abs. Aether, kühlt auf -20° und gibt unter kräftigem Rühren auf einmal 2,5 g (12 mmol) feingemahlendes Phosphorpentachlorid zu.

1) F. Nicolai, Chem. Zbl. 1907, II, 49.

2) M. Bergmann und L. Zervas, Ber.deutsch.chem.Ges. 65, 1192 (1932)

Nach ca. 20 Min. tritt bei -10° bis -5° Lösung ein. Man kühlt erneut auf -20° , tropft langsam 0,906 g (6 mmol) Salicylsäure-methylamid ¹⁾ in 15 ml abs. Pyridin zu und lässt über Nacht bei -15° stehen.

a) Die übliche Aufarbeitung auf Neutralkörper - ohne mit 2-n Natronlauge zu extrahieren ²⁾ - ergibt einen rotbraunen, harzigen Rückstand; 2,05 g (100% d.Th.) Dieser wird in Aceton gelöst und bei Zimmertemperatur mit Tierkohle behandelt. Man filtriert von der Kohle ab und dampft im Vakuum ein. Es verbleiben 1,8 g eines fahlgelben Oeles, das nicht kristallisiert. Seine Reaktion mit Eisen(3)-chlorid ist negativ !

b) Extrahiert man die Essigesterlösung nach der Bicarbonatbehandlung erschöpfend mit eiskalter 2-n Natronlauge, so wird diese tiefgelb. Säuert man die vereinigten Natronlaugeauszüge an, so fällt, unter Entfärbung der Lösung, ein Öl an, das in Essigester aufgenommen und in üblicher Weise aufgearbeitet wird. Es verbleibt ein kristalliner Rückstand (1,67 g), der aus Aceton/Petroläther in farblosen Platten vom Smp. $181-182^{\circ}$ kristallisiert, dessen Reaktion mit Eisen(3)-chlorid positiv ist. Die Analyse stimmt auf die Bruttoformel $C_{10}H_{12}O_5N_2$ ³⁾. Eine Mischung mit authentischem Salicyl-glycin-methylamid ³⁾ schmilzt ohne Depression ⁴⁾.

O-Glycyl-salicylsäure-methylamid-Perchlorat.

Hydrogenolyse des Oeles O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid.

Man löst 105 mg (0,306 mmol) O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid in 10 ml abs. Eisessig, versetzt mit 0,35 ml 1-n Perchlorsäure in Eisessig und 60 mg mit 10-proz. Palladiumkohle ⁵⁾ und hydriert bei Zimmertemperatur bis die CO_2 -Entwicklung beendet ist. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft

1) F. Nicolai, Chem. Zbl. 1907, II, 49.

2) vgl. Aufarbeitung b)

3) vgl. Seite 77

4) vgl. P. Quitt, Diss. Basel 1956, S. 16.

5) Org. Synthesis 26, 78 (1946).

im Vakuum bei einer Badtemperatur von 25-30° den Eisessig ab. Das verbleibende Öl wird in wenig Alkohol gelöst, bis zur Trübung mit Aether versetzt, gekühlt und gekratzt. Das Perchlorat kristallisiert in feinen farblosen Drusen aus; 80 mg (85% d.Th.); Smp. 154-155° (Zers.); Eisen(3)-chlorid-Reaktion ist negativ. Zur Analyse wird aus Alkohol/Aether umkristallisiert und 10 Stunden bei 35° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{10}H_{13}O_7N_2Cl$	Ber.	C 38,91	H 4,24	N 9,08%
(308,67)	Gef.	38,88	4,29	8,85%

Das Perchlorat ist sehr unbeständig; innert 20 Stunden färbt es sich rosa (Imidazolonbildung), die Eisen(3)-chlorid-Reaktion wird positiv.

O-(Cbzo-phenylalanyl)-salicyl-glycin-methylester¹⁾,
O-(Cbzo-glycyl)-salicyl-phenylalanyl-glycin-methylester¹⁾,
O-(Acetyl-prolyl)-salicyl-phenylalanin-methylester²⁾.

D) Methyl- und Benzyl-äther von Salicylsäure-amid und N-Acyl-salicylsäure-amiden.

O-Methyl-salicylsäure-amid,³⁾.

O-Benzyl-salicylsäure-amid.

Man löst 43,1 g (0,178 mmol) O-Benzyl-salicylsäure-methylester⁴⁾ in 150 ml Methanol, sättigt die Lösung bei 0° mit Ammoniak, erhitzt im Autoklaven 15 Stunden auf 100°, dampft zur Trockene ein und kristallisiert aus heissem Benzol um. Die vom Amid abfiltrierte Mutterlauge wird eingedampft; zurück bleibt eine grosse Menge unveränderter Ester. Mit diesem Rückstand führt man noch dreimal die gleiche Amidierung durch. Es

- 1) M. Brenner, J.P. Zimmermann, P. Quitt, W. Schneider und A. Hartmann, Helv. 40, 606 (1957).
- 2) J.P. Zimmermann, Diss. Basel 1952, S. 42
- 3) J. Mac Connan und A.W. Titherley, J.chem.Soc. 1906, 1332.
- 4) W.H. Perkin, Liebigs Ann.Chem. 148, 27 (1868).

werden insgesamt 22,3 g (55% d.Th.) O-Benzyl-salicylsäure-amid erhalten. Zur Reinigung wird aus Benzol kristallisiert; Nadeln vom Smp. 118°. Zur Analyse wird 5 Stunden bei 50° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N	Ber.	N	6,16%
(227,25)	Gef.		6,32%

O-Methyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid.

Man löst 160 mg (0,75 m.Mol) N-Chloracetyl-salicylsäure-amid ¹⁾ in 15 ml abs. Tetrahydrofuran, versetzt mit 4 m.Mol ätherischer Diazomethanlösung und lässt über Nacht beim Zimmertemperatur stehen; versetzt ein zweites mal mit 4 m.Mol ätherischer Diazomethanlösung und lässt weitere 12 Stunden stehen, gibt 2 Tropfen Eisessig zu und verdampft im Vakuum zur Trockene. Der Rückstand kristallisiert über Nacht im Vakuum-Exsikkator über P₂O₅, Smp. 115-117°. Zur Analyse wird aus Aceton/Aether umkristallisiert und 16 Stunden bei 40° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C ₁₀ H ₁₀ O ₃ Cl	Ber.	C	52,76	H	4,43	N	6,15	Cl	15,57%
(227,64)			52,56		4,45		6,34		15,35%

O-Methyl-N-Acetyl-salicylsäure-amid.

Man verfährt analog der Darstellung von O-Methyl-N-Chloracetyl-salicylsäure-amid (s. oben). Zur Analyse kristallisiert man aus Aether um und trocknet 15 Stunden bei Zimmertemperatur und 0,01 Torr über P₂O₅. Smp. 78-80°.

C ₁₀ H ₁₁ O ₃ N	Ber.	C	62,16	H	5,74	N	7,25%
(193,18)			62,40		5,71		7,47%

1) siehe Seite 68.

O-Benzyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid.

Man versetzt 227 mg (1 mMol) O-Benzyl-salicylsäure-amid ¹⁾ und 225 mg (2 mMol) Chloracetyl-chlorid mit 5 ml abs. Benzol und erwärmt am Rückfluss bis die Chlorwasserstoffentwicklung beendet ist (ca. 6 Stunden). Im Vakuum wird zur Trockene verdampft und der farblose Rückstand aus Essigester/Petroläther kristallisiert. Man erhält 263 mg (87% d.Th.) feine Nadeln vom Smp. 118°. Zur Analyse wird 12 Stunden bei 40° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{16}H_{14}O_3NCl$	Ber.	C 63,28	H 4,64	N 4,61%
(303,74)		63,52	4,61	4,53%

O-Benzyl-N-(N',N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid-Hydrochlorid.

Man suspendiert 6,6 mg (2 mMol) O-Benzyl-N-Chloracetyl-salicylsäure-amid ²⁾ in 6 ml trockenem Aceton, kühlt auf 0° und gibt auf einmal 412 mg (4 mMol) Diäthylamin zu, lässt 60 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, vervollständigt die Diäthylammoniumchlorid-Abscheidung durch Zusatz von 6 ml abs. Aether, filtriert ab, wäscht mit Aceton/Aether (1:1) nach, säuert das Filtrat mit ätherischer Salzsäure an, filtriert das ausgefallene Hydrochlorid ab und kristallisiert aus Methanol/Essigester/Aether um. Ausbeute 65% d.Th.; Smp. 148-149°, FeCl₃-negativ. Zur Analyse wird 20 Stunden bei 40° und 0,01 Torr getrocknet.

$C_{20}H_{25}O_3N_2Cl$	Ber.	C 63,75	H 6,70	O 12,75	N 7,40%
(376,15)		63,79	6,77	12,87	7,65%

O-Methyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid.

Man versetzt 755 mg (5 mMol) O-Methyl-salicylsäure-amid ³⁾ mit 1,19 g (10 mMol) Azidoacetyl-chlorid ⁴⁾ und 30 ml

1) Siehe Seite 76

2) Siehe oben

3) J. Mac Connan und A.W. Titherley, J.chem.Soc. 1906, 1332.

4) vgl. Fussnote 1) Seite 72,

abs. Benzol und erwärmt 4 Stunden am Rückfluss. Die leichtflüchtigen Anteile werden im Vakuum abgedampft; der Rückstand, verrieben mit H_2O , kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln; 1,0 g (80% d.Th.). Zur Reinigung und Analyse wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Smp. 102-103°.

$C_{10}H_{10}O_3N_4$	Ber.	C 51,28	H 4,30	O 20,49	N 23,92%
(234,21)	Gef.	51,57	4,23	20,74	23,79%

O-Benzyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid.

1,1 g (4,85 mmol) O-Benzyl-salicylsäure-amid ¹⁾ und 0,88 ml (8 mmol) Azidoacetyl-chlorid ²⁾ werden in 50 ml Benzol 4 Stunden am Rückfluss auf dem Wasserbad erwärmt. Danach dampft man im Vakuum zur Trockene ein. Der ölige Rückstand wird mit Wasser versetzt und kristallisiert dabei durch. Nach dem Dekantieren des Wassers kristallisiert man aus Methanol/Wasser. Man erhält 0,78 g (52% d.Th.) O-Benzyl-N-azidoacetyl-salicylsäure-amid; Prismen vom Smp. 88°. Zur Analyse wird 14 Stunden bei 30° und 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{16}H_{14}O_3N_4$	Ber.	C 61,93	H 4,55	O 15,47	N 18,06%
(310,30)	Gef.	62,24	4,12	15,10	18,26%

E) Salicyl- α -aminosäure-Derivate.

Salicyl-glycin-methylamid.

Man legt in einer Ampulle 2,09 g (10 mmol) Salicyl-glycin-methylester ³⁾ vor, leitet bei -80° 9,3 g (300 mmol) Methylamin, das auf dem Wasserbad mittels 36 ml 50-proz. Kalilauge aus 20,1 g (300 mmol) Methylamin-Hydrochlorid freigesetzt

1) siehe Seite 76

2) Vgl. Fussnote 1) Seite 72

3) M. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider und U. Beglinger, Helv. 40, 1506, (1957).

wird, ein, verschliesst die Ampulle und lässt 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Unter guter Kühlung öffnet man, setzt ein Siedesteinchen zu und lässt das überschüssige Methylamin im Abzug bei Zimmertemperatur verdampfen. Der ölige Rückstand wird mit 10 ml l-n Kalilauge versetzt und eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wird mit Salzsäure 1:1 angesäuert, in Essigester aufgenommen, einmal mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung geschüttelt, die Essigesterlösung sofort neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält praktisch reines Salicyl-glycin-methylamid; 1,91 g (95% d.Th.). Zur Analyse wird aus Aceton/Petroläther unkristallisiert und 14 Stunden bei 50° und 0,01 Torr getrocknet. Smp. 183-184°.

$C_{10}H_{12}O_3N_2$	Ber.	C 57,68	H 5,81	N 13,46%
(208,21)	Gef.	57,84	5,64	13,60%

Salicyl-sarcosin-amid.

Weder die Zwischenprodukte noch das Endprodukt dieser Synthese konnten bisher in reiner Substanz isoliert werden. Verschiedene Reinigungsversuche - Kristallisation und Alox-Säulenchromatographie - blieben erfolglos; selbst das 3,5-Dinitro-benzoat des Salicyl-sarcosin-amids kristallisiert nicht ! Die Substanzen sind nur durch die R_f -Werte in verschiedenen Lösungsmitteln charakterisiert (Tabelle 6, S. 82).

Salicyl-sarcosin : Man löst 20 g (0,13 Mol) Salicylsäure-hydrazid ¹⁾ in 240 ml Wasser und 130 ml l-n Salpetersäure, kühlt auf 0°, tropft unter starkem Rühren 130 ml l-n Natrium-nitrit-Lösung zu. Das Azid ¹⁾ fällt kristallin aus. Man rührt 1/4 Stunde bei 0° weiter, filtriert ab, wäscht mit viel Eiswasser und trägt dann in eine auf 0° gekühlte Lösung von 24,2 g (0,26 Mol) Sarcosin in 260 ml l-n Natronlauge und 1000 ml Wasser ein. Es wird während 2 Stunden bei 0° weitergerührt, dann das alkalische Reaktionsgemisch mit Aether extrahiert, mit konz. Salzsäure angesäuert und in Essigester aufgenommen. Man wäscht diesen neutral, trocknet über Natrium-

1) A. Struve und R. Randenhausen, J.prakt.Chem. 52, 239, 240 (1895).

sulfat, dampft im Vakuum ein und erhält 13,45 g (49% d.Th.) hellbraunes Öl, das durch geringe Mengen Salicylsäure verunreinigt ist (Papierchromatogramm).

Salicyl-sarcosin-methylester : Man löst 5,1 g (24 mmol) Salicyl-sarcosin in 50 ml abs. Methanol, sättigt bei 0° mit trockenem Salzsäuregas, lässt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, verdampft im Vakuum und verteilt den öligen Rückstand zwischen Essigester und Kaliumhydrogen-carbonat. Die Essigester-Lösung wird neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verbleiben 3,73 g (68% d.Th.) gelbes Öl.

Salicyl-sarcosin-amid : Man löst 1,77 g (8 mmol) Salicyl-sarcosin-methylester in 50 ml abs. Methanol, sättigt bei 0° mit trockenem Ammoniak-Gas und lässt das Gemisch gut verschlossen 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Bei 20-30° wird im Vakuum bis zu Gewichtskonstanz eingedampft. Es verbleiben 1,57 g ockerfarbener Schaum.

T a b e l l e 6

Rf-Werte von Salicylsäure-Derivaten in verschiedenen Systemen.

Derivate	R _F -Werte in den Systemen		
	A	B	C
Salicylsäure	0,08 ^{*)}	0,41	0,68
Salicylsäure-amid	0,25	0,54	0,53
Salicoyl-sarcosin	0,04	0,24	0,25
Salicoyl-sarcosin-methylester	0,75 ^{**)}	1 ^{***)}	0,35
Salicoyl-sarcosin-amid	0,04 ^{**))}	0,53	0,45
N-Sarcosyl-salicylsäure-amid-Perchlorat	0	--	****)

A : Formamidgesättigtes Chloroform. Absteigende Methode ¹⁾.B : Sec-Butanol/n/10 NaOH (1:1). Rundfilter-Methode ²⁾.C : n-Butanol/Dimethylformamid/Wasser (4:3:3). Aufsteigende Methode ²⁾.^{*)} Schwanzbildung.^{**))} Nicht sichtbar unter der UV-Lampe.^{***)} Rundfilter darf nicht im Wärmeschrank getrocknet werden; der Ester ist relativ leicht flüchtig.^{****)} In diesem Medium lagert das Perchlorat sofort zu Salicoyl-sarcosin-amid um; es bildet sich daneben wenig Salicylsäure-amid.

1) Vgl. Experimenteller Teil Seite 83.

2) Vgl. dazu M. Brenner und Mitarb., Helv. 40, 1512 (1957).

II) PAPIERCHROMATOGRAPHISCHER NACHWEIS VON ACYL-SALICYLSÄURE-AMIDEN UND -ALKYLAMIDEN.

Auf Grund der Eigenschaften der nachzuweisenden Substanzen konnten die bisher bekannten Systeme zur papierchromatographischen Trennung von Phenolen ¹⁾ und Salicylsäure-derivaten ²⁾ nicht angewendet werden. Von vornherein schieden alle basischen und sauren Lösungsmittel aus, da die Möglichkeit nicht auszuschliessen ist, dass während des Chromatographierens O=N-Acylwanderung stattfinden könnte. Die bisher erprobten neutralen Systeme ¹⁾ ergaben keine befriedigenden Resultate. Es musste nach einem neuen System gesucht werden; folgendes erwies sich für unsere Zwecke als sehr günstig :

Man bedient sich der absteigenden Methode nach Consden, Gordon und Martin ³⁾. Als Papier benützt man Whatman Nr. 1 und als Lösungsmittel formamidgesättigtes Chloroform. Das Papier muss mit Formamid imprägniert werden. Zu diesem Zweck zieht man die Papierstreifen kurz vor Gebrauch durch eine Lösung von Aceton/Formamid 4:1 und verdampft dann das Aceton in einem Warmluftstrom von 65-70° (Pöhn). Dann tropft man sofort die Versuchs- und Vergleichssubstanz, die möglichst konzentriert in Tetrahydrofuran gelöst sind, in Mengen von 2-40 µ auf. Nachdem die Tropfen an der Luft getrocknet sind, lässt man die mobile Phase laufen. Die Lösungsmittelfront wandert in 2 Stunden 30-35 cm. Dann entfernt man das Fließmittel, indem man das Chromatogramm wiederum kurz durch einen Warmluftstrom zieht. Die Flecken können unter der Ultraviolett-Lampe identifiziert oder durch Besprühen mit einer 10-proz. wässrigen Eisen(3)-chlorid-Lösung (pH 1) entwickelt werden, wobei die Salicylsäure-Derivate mit freier Hydroxylgruppe sofort, die O-acylierten Salicylsäure-Derivate innert 14 Stunden (Hydrolyse) als blaue oder violette Flecken erscheinen und im Dunkeln recht gut haltbar sind. Die Hydrolyse kann beschleunigt werden, wenn man der Eisen(3)-chlorid-Lösung Salzsäure

1) Vgl. A. Grüne, Chimia **11**, 173, 213 (1957).

2) Vgl. P. Quitt, Diss. Basel, 1956.

3) R. Consden, A.H. Gordon und A.J.P. Martin, Biochem.J. **38**, 224 (1944).

zusetzt (10% FeCl_3 : 2-n HCl : H_2O = 2:1:2); die Flecken verlieren dabei allerdings an Farbtintensität.

In der folgenden Tabelle sind die R_f -Werte und die minimal aufzutragenden Substanzmengen der untersuchten Verbindungen zusammengestellt.

T a b e l l e 7

R_f -Werte von Salicylsäure-Derivaten im System : Formamid/Chloroform

Verbindung	R_f	χ -Subst.	Bemerkung
Salicylsäure	0,03	5	
Salicylsäure-amid	0,26	2	
Salicylsäure-methylamid	0,66	5	
Salicyl-glycin	0,02	10	
Salicyl-glycin-methylamid	0,23	10	
O-Acetyl-salicylsäure-amid	0,42	20	
N-Acetyl-salicylsäure-amid	0,67	20	
O-Benzoyl-salicylsäure-amid	0,82	20	
N-Benzoyl-salicylsäure-amid	0,61	40	(sehr schwacher blauer Fleck
O-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid	0,93	20	(nicht sichtbar im UV
N-Cyclohexylacetyl-salicylsäure-amid	0,93	20	
N-Azidoacetyl-salicylsäure-amid	0,46	20	) blauer Fleck, zuerst nur schwach
N-Chloracetyl-salicylsäure-amid	0,45	20	
N-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-amid	0,69	20	
N-(Cbzo-sarcosyl)-salicylsäure-amid	0,91	20	(freie Base hat gleichen R_f -Wert
N-(N',N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid·HCl	0,84	20	
N-Piperidinoacetyl-salicylsäure-amid·HCl	0,91	20	
O-Acetyl-salicylsäure-methylamid	0,75	20	
O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-methylamid	0,84	20	

III. HYDROGENOLYSE DER UNTER I/D AUFGEFÜHRTEN BENZYL-ABTÄTLR.

Hydrogenolyse von O-Benzyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid zu N-Chloracetyl-salicylsäure-amid.

Man löst 152 mg (0,5 mmol) O-Benzyl-N-chloracetyl-salicylsäure-amid in 5 ml abs. Dioxan, setzt 50 mg 10-proz. Palladiumkohle ¹⁾ zu und hydriert bei Zimmertemperatur und Normaldruck. Man filtriert ab, verdampft im Vakuum zur Trockene und kristallisiert aus Essigester/Petroläther um. Man isoliert so 92 mg (86% d.Th.) farblose Balken vom Smp. 159°. Die FeCl₃-Reaktion ist positiv, der Misch-Smp. mit authentischem N-Chloracetyl-salicylsäure-amid zeigt keine Depression. In der Lutterlauge lässt sich papierchromatographisch neben N-Chloracetyl-salicylsäure-amid in Spuren N-Acetyl-salicylsäure-amid (!) nachweisen.

Hydrogenolyse von O-Benzyl-N-(N',N'-Diäthyl-amino-acetyl)-salicylsäure-amid-Hydrochlorid zu N-(N',N'-Diäthyl-amino-acetyl)-salicylsäure-amid-Hydrochlorid.

Man suspendiert 100 mg (0,265 mmol) O-Benzyl-N-(N',N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid-Hydrochlorid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran, versetzt mit 50 mg 10-proz. Palladiumkohle ¹⁾ und hydriert bei Zimmertemperatur und Normaldruck unter Feuchtigkeitsausschluss. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wird abfiltriert, der Katalysator mit kochendem Methanol ausgewaschen und die alkoholische Fraktion im Vakuum bei 30° zur Trockene verdampft. Es verbleiben 78 mg (100% d.Th.) Öl, das im Vakuum-Exsikkator über P₂O₅ über Nacht kristallisiert, Roh-Smp. 189-192°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol/Aceton erhält man ein Produkt, das mit authentischem N-(N',N'-Diäthyl-aminoacetyl)-salicylsäure-amid-Hydrochlorid ohne Depression schmilzt.

1) Org. Synthesis 26, 78 (1946).

Hydrogenolyse von O-Benzyl-L-azidoacetyl-salicylsäure-amid
zu O-Glycyl-salicylsäure-amid-Hydrochlorid.

Man versetzt 360 mg (1,16 mmol) O-Benzyl-L-azidoacetyl-salicylsäure-amid mit 20 ml abs. Eisessig, 1,2 ml 1-n Perchlorsäure in abs. Eisessig, 100 mg 10-proz. Palladiumkohle ¹⁾ und hydriert bei Zimmertemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht diesen mit Methanol aus, verdampft die methanolische Lösung zur Trockene und kristallisiert den Rückstand aus abs. Methanol um. Man erhält 273 mg (92% d.Th.) farblose Nadeln, Smp. 200-204°; FeCl₃-negativ. Nach den üblichen Bedingungen ²⁾ lagert das Perchlorat in 2-n Natronlauge in einer Ausbeute von 97% in Salicyl-glycin-amid um. Fp. 184-185°. Eine Mischprobe mit authentischem Vergleichsprodukt ²⁾ schmilzt ohne Depression.

1) Org. Synthesis 26, 78 (1946)

2) K. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Jehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider und U. Beglinger, Helv. 40, 1508 (1957).

IV. VERSUCHE ZUR $O \rightleftharpoons N$ -ACYLMANDERUNG.

1. Allgemeine Arbeitsvorschriften:

a) In eiskalter 0,1-n Natronlauge. Man löst 0,5 mmol ~~N~~- resp. O-Acyl-salicylsäure-amid resp. -methyramid in 5ml Tetrahydrofuran, kühlt auf 0°, versetzt mit 10 ml eiskalter 0,1-n Natronlauge und säuert sofort mit 2-n Salzsäure an. Im Vakuum wird bei 25° das Tetrahydrofuran abgedampft, die restliche saure Lösung mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft.

b) In 0,1-n Natronlauge bei Zimmertemperatur. Im Unterschied zu a) lässt man nach Zugabe der Lauge 30 Min. bei Zimmertemperatur stehen, säuert wieder bei 0° an und verfährt wie nach a).

c) In Triäthylamin/Methylenchlorid. Man löst 0,5 mmol ~~N~~- resp. O-Acyl-salicylsäure-amid resp. -methyramid in 5 ml abs. Methylenchlorid ¹⁾, versetzt mit 10 ml 1-n Triäthylamin in abs. Methylenchlorid ¹⁾, lässt 30 Min. bei Zimmertemperatur stehen, und säuert dann bei 0° mit ätherischer Salzsäure an. Im Vakuum wird zur Trockene verdampft und wie unter a) aufgearbeitet.

d) In Kalium-tert.-Butylat. Man löst 0,5 mmol O-Acyl-salicylsäure-amid resp. -methyramid in 5 ml abs. t-Butanol vor, versetzt mit 2,5 ml 1-n Kalium-tert.-Butylat in abs. t-Butanol ¹⁾, lässt 5 Min. bei Zimmertemperatur stehen und verfährt weiter wie unter a).

e) Schmelzversuche : Man taucht eine Probe der Acylverbindung, eingeschmolzen in einem Rohr, in ein Ölbad, dessen Temperatur 10° unter dem Schmelzpunkt der zu untersuchenden Substanz liegt. Man erhöht nun die Temperatur um 2° pro Minute belässt während einer Minute auf Schmelztemperatur, entfernt dann das Bad und untersucht die erstarrte Schmelze.

1) 1 Stunde über P₂O₅ unter Rückfluss erhitzt und über P₂O₅ abdestilliert.

2) Org. Synthesis 30, 18 (1950). Gehaltsbestimmung durch Titration mit 1-n Salzsäure gegen Phenolphthalein.

2. Ergebnisse.

Die Reaktionsprodukte wurden durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Eisen(3)-chlorid-Reaktion und Papierchromatogramm mit authentischen Vergleichspräparaten identifiziert.

In Tabelle 5, Seite 54, sind die Resultate der Acylwanderungsversuche zusammengestellt.

V. VERSUCHE ZUR $N \longrightarrow O$ -ACYLWANDERUNG.

a) Partielle $N \longrightarrow O$ -Acylwanderung bei N-Acetyl-salicylsäure-amid in Eisessig.

Man versetzt 100 mg (0,56 mmol) N-Acetylsalicylsäure-amid mit 5 ml abs. Eisessig, erwärmt in 14 Stunden am Rückfluss und dampft im Vakuum bei 40° zur Trockene. Laut papierchromatographischem Befund besteht der kristalline Rückstand aus ca. 40% Salicylsäure-amid, 40% Ausgangsprodukt und 20% O-Acetyl-salicylsäure-amid. Das Salicylsäure-amid verdankt seine Bildung vermutlich einer Azidolyse von O-Acetyl-salicylsäure-amid. Der Versuch zum Nachweis von Acetanhydrid ist nicht unternommen worden.

b) Partielle $N \longrightarrow O$ -Acylwanderung bei N-Acetyl- resp. N-Benzoyl-salicylsäure-amid in Toluol, resp. Xylol in Anwesenheit katalytischer Mengen Salzsäure.

Man versetzt 100 mg (0,55 mmol) N-Acetyl-salicylsäure-amid resp. N-Benzoyl-salicylsäure-amid mit 5 ml abs. Toluol resp. abs. Xylol und erhitzt 2½ Stunden am Rückfluss. Während der Versuchsdauer werden alle 5 Minuten einige Blasen trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Dann wird am Vakuum bei 40° Badtemperatur zur Trockene verdampft. Die papierchromatographischen

Untersuchungen der Rückstände besagen : N-Acetyl-salicylsäure-amid lagert zu 3-5 % in das O-Isomere um, das N-Benzoyl-salicylsäure-amid zu 10%. In beiden Fällen tritt zu 1-3% Salicylsäure-amid auf und über Nacht tritt auf dem Chromatogramm je ein weiterer eisenchlorid-positiver Fleck auf, mit dem R_f -Wert 0,94 resp. 0,97. Es dürfte sich dabei um die von Titherley ¹⁾ beschriebene 2-Ethyl-1,3,2-Benzoxazin-on (4) resp. 2-Phenyl-1,3,2-Benzoxazin-on(4) handeln. Bei der Bildung der Benzoxazinone entsteht eine äquivalente Menge Wasser. Dieses dürfte für das Auftreten von Salicylsäure-amid im Reaktionsgemisch verantwortlich sein.

VI. ALINO-ACYL-EINLAGERUNGS-VERSUCHE.

Allgemeine Arbeitsvorschriften:

a) In 2-n Natronlauge ²⁾. Man löst 50 mg (0,16 mmol) Perchlorat in 7 ml 2-n Natronlauge und lässt 30 Min. bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wird mit 2-n Salzsäure angesäuert, mit Essigester extrahiert, dieser neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft.

b) In 2-n Triäthylamin/Chloroform ²⁾. Man löst 50 mg (0,16 mmol) Perchlorat in 7 ml 2-n $\text{Et}_3\text{N}/\text{CHCl}_3$, lässt 30 Min. bei Zimmertemperatur stehen, säuert mit ätherischer Salzsäure an, verdampft im Vakuum ~~ein~~, verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Essigester und verfährt wie unter a).

1) A.W. Titherley, J.chem.Soc. 1910, 200.

2) Bedingungen für AAE; vgl. M. Brenner und Mitarb., Helv. 40, 1508 (1957).

3) Bedingungen und Aufarbeitung wie für Acylwanderungsversuche Seite 87.

c) In 0,67-n Triäthylamin/Äthylenchlorid ¹⁾. Man suspendiert 50 mg (0,16 mmol) Perchlorat in 1,62 ml CH_2Cl_2 , versetzt mit 3,25 ml 1-n $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und verfährt wie unter b).

d) In 0,25-n Kalium-tert.-Butylat/tert.-Butanol ¹⁾. Man suspendiert 50 mg (0,16 mmol) in 3 ml in abs. tert.-Butanol versetzt mit 1 ml 1-n Kalium-tert.-Butylat/tert.-Butanol, schüttelt 25 Min. bei Zimmertemperatur und verfährt wie unter b).

In den Versuchen a), b), c) und d) sind die alkalischen Lösungen gelb ! Angesäuert hingegen farblos. Die Resultate sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

1) Bedingungen und Aufarbeitung wie für Acylwanderungsversuch Seite 87.

Tabelle 8

Resultate der AAE-Versuche.

Percalorat Bedingungen	O-Glycyl-salicyl- säure-methylamid*)	N-sarcosyl-sali- cylsäure-amid **)
2-n NaOH	98% SGM	50% SA 30% SSA 20% SS
2-n Et ₃ N/CHCl ₃	87% SGM	40% SA 60% SSA
0,67-n Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂	98% SGM	-----
0,25-n K-t-Butylat/ t-Butanol	-----	50% SA 50% SSA

Erläuterungen zu Tabelle 8 :

SA Salicylsäure-amid
SS Salicyl-sarcosin
SSA Salicyl-sarcosinamid
SGM Salicyl-glycyl-methylamid

*) Identifizierung durch Smp., Misch-Smp. und Eisen(3)-chlorid-Reaktion.

**) Identifizierung durch Papierchromatogramm (Systeme : Formamidgesättigtes Chloroform und n-Butanol/Dimethyl-Formamid/Wasser. Vgl. Seite 82.

VII. VERSCHIEDENES.

Molekülverbindung. Salicylsäure-amid.Monochloressigsäure.

Schon Titherley hat festgestellt, dass Salicylsäure-amid mit gewissen Carbonsäuren Molekülverbindungen eingeht ¹⁾ ²⁾. Die Verbindung mit Monochloressigsäure kristallisiert aus, wenn man eine heisse Lösung von 1,37 g (10 mmol) Salicylsäure-amid und 945 mg (10 mmol) Monochloressigsäure in 30 ml Chloroform erkalten lässt : Nadeln, Smp. 116-117°. Zur Analyse wird 72 Stunden bei Zimmertemperatur im Vakuumexsikkator über frisch destillierter Monochloressigsäure getrocknet, weil sonst Zerfall in die Komponenten eintritt.

$C_9H_{10}O_4Cl$	Ber.	C 46,64	H 4,35	N 6,04%
(231,64)	Gef.	46,75	4,57	6,30%

Unterscheidung von O- und von N-Cyclohexyl-acetyl-salicylsäure-amid durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure.

Aus der Literatur ist bekannt, dass man durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure das O- und das N-Isomere von Acetyl, bzw. Benzoyl-salicylsäure-amid unterscheiden kann ³⁾. Während das N-Isomere in konz. Schwefelsäure beständig ist, zerfällt das O-Isomere in seine Komponenten. Analog verhält sich Cyclo-hexyl-acetyl-salicylsäure-amid !

Schwefelsäure-Behandlung : Man löst $\frac{1}{2}$ mmol Acyl-salicylsäure-amid in $2\frac{1}{2}$ ml konz. Schwefelsäure ⁴⁾, lässt 15 Min. bei Zimmertemperatur stehen, giesst auf 40 gr Eis/Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht diesen neutral, trocknet mit Natriumsulfat und verdampft im Vakuum zur Trockene.

-
- 1) A.W. Titherley und W.L. Hicks, J.chem.Soc. 1905, 1207.
 - 2) J. Mac Connan und A.W. Titherley, J.chem.Soc. 1906, 1331, 1332.
 - 3) J. Mac Connan und A.W. Titherley, J.chem.Soc. 1906, 1334.
 - 4) Die Lösung des O-Isomeren ist farblos, die des N-Isomeren gelb.

ZUSAMMENFASSUNG.

Acyl-salicylsäure-amide können grundsätzlich als O-Acyl-salicylsäure-amide oder als N-Acyl-salicylsäure-amide existieren. Vom Acetyl- und vom Benzoyl-Derivat sind beide Isomeren seit längerer Zeit bekannt. Im Falle des Acetyl-Derivates lassen sie sich leicht durch die Eisen(3)-chlorid-Reaktion unterscheiden. Schon beim Benzoyl-Derivat hat dieser Test zu falschen Interpretationen geführt. Das UV-Spektrum erweist sich als ein viel besseres Kriterium. N-Acetyl- und N-Benzoyl-salicylsäure-amid absorbieren sehr ähnlich wie das Salicylsäure-amid; das Spektrum von O-Acetyl- und O-Benzoyl-salicylsäure-amid dagegen ist atypisch. Dieses Ergebnis steht mit Modellbetrachtungen über die Koplanarität der Chromophore in guter Übereinstimmung. Es wird deshalb gefolgert, dass den Acyl-Derivaten mit Salicylsäure-amid-Spektrum allgemein die Konstitution eines N-Isomeren, jenen mit atypischem Spektrum die Konstitution eines O-Isomeren zuzuordnen sei. Diese Regel ist auch auf Acyl-salicylsäure-alkylamide anwendbar. Sie erweist sich in jenen Fällen als besonders nützlich, wo nur ein Isomeres isolierbar ist und die Eisen(3)-chlorid-Reaktion keine sichere Entscheidung zulässt. Die in der Literatur beschriebenen und eine Anzahl von neuen Acyl-salicylsäure-amiden sind mit ihrer konstitutiven Zuordnung in einer Tabelle zusammengestellt. Einige Angaben aus der Literatur sind zu korrigieren. Insbesondere sind die Cbz-Aminoacyl-salicylsäure-amide nicht O-Isomere, wie man bisher geglaubt hatte, sondern N-Isomere.

Das Problem der $O \rightleftharpoons N$ -Acylwanderung bei Acyl-salicylsäure-amiden ist nicht neu. Das Literaturstudium vermittelt indessen kein klares Bild, weder in bezug auf das Gleichgewicht zwischen den Isomeren, noch in bezug auf den Mechanismus. In Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Modellbetrachtung lässt sich aus der vorliegenden Arbeit folgern, dass bei den Acyl-salicylsäure-amiden das N-Isomere die stabilere Form darstellt, Die O-Form lässt sich nur fassen, wenn der Acyl-Rest relativ reaktionsträge ist (Acetyl, Cyclohexyl-acetyl, Benzoyl, Salicyl usw.), nicht aber bei Chloracetyl, Azidoacetyl, Alpha-aminoacyl, Diäthyl-aminoacetyl, Piperidinoacetyl u.s.w. Bei den Acyl-salicylsäure-alkylamiden lässt sich eine Umlagerung in die N-Isomeren

selbst papierchromatographisch nicht feststellen. Dies ist ein Befund, den die Modellbetrachtung nicht voraussagen lässt. In bezug auf den Mechanismus der Acylwanderung ist zwischen thermischer und baseninduzierter Umlagerung zu unterscheiden. Titherley hat in beiden Fällen ein zyklisches Zwischenprodukt postuliert. Spektroskopische Studien (UV, IR) basischer Lösungen von Acyl-salicylsäure-amiden und Acyl-salicylsäure-alkyl-amiden lassen in der Tat die Ausbildung einer neuen, relativ beständigen Verbindung erkennen. Ihre Struktur wird diskutiert. Die anionische Form der Formel von Titherley wird den experimentellen Daten am ehesten gerecht. Immerhin bereitet die Interpretation des UV-Spektrums einige Schwierigkeit.

Die Aminoacyl-Einlagerungs-Reaktion ist eine Umlagerungs-Reaktion, die sich erstmals in basischen Lösungen von O-(α -Aminoacyl)-aminosäure-alkyl-amiden beobachten liess. Die Anionen-Bildung der Acyl-salicylsäure-amide und der Acyl-salicylsäure-alkyl-amide liefert den Schlüssel für eine zwanglose Deutung der Aminoacyl-Einlagerungs-Reaktion. Auf Grund dieser Deutung ist es möglich geworden, Bedingungen zu finden, die es gestattet haben, die Aminoacyl-Einlagerungs-Reaktion in die aliphatische Reihe zu übertragen.

Curriculum vitae

Als Sohn des Friedrich Schneider, Kaufmann, in Basel und der Margaretha, geb. Brunner, wurde ich, Walter Schneider, Bürger von Basel, am 30. Juni 1926 geboren.

Von 1933 bis 1937 besuchte ich die Primarschule in Riehen, anschliessend das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Basel, wo ich 1946 die Maturitätsprüfung bestand. Im Sommersemester 1946 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel zum Studium der Chemie.

Um mitzuhelfen, mein Studium zu finanzieren, unterbrach ich dieses mehrmals für kürzere oder längere Zeit; vom Wintersemester 1953/54 und vom Sommersemester 1954 liess ich mich dispensieren. Ich betätigte mich jeweils vorübergehend an der Schweizer Mustermesse Basel, übernahm freie Vikariate an der Volksschule und versah von 1954 bis 1957 die Stelle eines Chemielehrers an der Privatschule Widemann, Basel.

Während des Studiums bestand ich folgende Prüfungen: Nebenfachexamen in Zoologie, Hygiene-Bakteriologie und Physikalischer Chemie, sowie die Vorexamen in anorganischer, organischer Chemie und Farbenchemie.

Im Januar 1955 begann ich die vorliegende Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Max Brenner.

Im Verlaufe meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika folgender Dozenten:

E. Batschelet, M. Brenner, H. Dahn, H. Erlenmeyer,
N. Geiger-Huber, R. Geigy, C. Grob, E. Handschin,
H. Hediger, P. Huber, H. Kuhn, W. Kuhn, H. Labhart,
E. Miescher, H. Niesch, A. Portmann, T. Reichstein,
E. Schlittler, Ch. Tamm, J. Tomschik und R. Wizinger.

